FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966.

THÈSE

N° 43

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Roland ROKACH

né le 26 avril 1938 au Caire (Egypte)

Présentée et soutenue publiquement le :

INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A LA BENZATHINE PENICILLINE G., EN GENERAL, ET DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU EN PARTICULIER.

Président : M. Pierre SOULIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Roland ROKACH

né le 26 avril 1938 au Caire (Egypte)

Présentée et soutenue publiquement le :

INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A LA BENZATHINE PENICILLINE G., EN GENERAL, ET DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU EN PARTICULIER.

Président : M. Pierre SOULIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

ANNEE I966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F. P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie medicale	DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIERE (F.)
Physiologie	LEVY (Melle J.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIER (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
" " (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel

	MM.
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J. P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C. L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J. J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J. N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
Pathologie expérimentale	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J. R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J. L.)
	BERNIER (J. J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
Pathologie médicale	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J. P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J. L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
Pathologie médicale (suite)	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)
	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
Pédiatrie - Puériculture	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
Physiologie	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physique médicale	MILHAUD (G.)
	PAGES (J. Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J. C.) pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
	DENICKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	DUBOST (J.)
Radiologie médicale	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J. R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)

	MM.
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.) AUVERT (J.)
Urologie	MOULONGUET (A.) QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL COUINAUD GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (CH.)
Anesthésiologie	ORCEL (L.) PAILLAS (J.) N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J. P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch. BOIRON (M.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.) CIVATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (CH.) BESSIS (M.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)
Hygiène	CORNET (A.) BLANCHER (G.) CORRE-HURST (MmeL.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.) CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.)
Neuro-Psychiatrie	LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.)
Obstétrique	LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.) AUVERT (Mme B.) BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.) DUPARC (J.)
Orthopédie	MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.) GOLVAN (Y.)
Parasitologie	HO THI SANG (Melle) LAPIERRE (J.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J. M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) GRASSET (J.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546821_0020

A mon père

En témoignage de mon amour filial.

A ma mère

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Pierre SOULIE

- Membre de l'Académie Nationale de Médecine.
- Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS.
- Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter de présider cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean NOUAILLE.

Médecin des Hôpitaux de Paris.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A Mademoiselle le Docteur Marthe GAUTIER.

Assistante des Hôpitaux de Paris.

Qui m'a indiqué le sujet de cette thèse, m'a fourni toutes les bases de mon travail, et m'a constamment aidé et conseillé dans la rédaction de celui-ci.

Qu'elle veuille trouver ici l'expression de ma profonde gratitude, et toute mon admiration pour sa grande humanité.

A Monsieur le Professeur R. HAZARD.

Professeur honoraire de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Qui m'a accueilli, guidé et secouru en des moments bien difficiles. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde gratitude, et toute mon admiration pour sa grandeur d'âme, sa bienveillance et sa bonté qui n'ont d'égal que sa grande intelligence et le brillant de son esprit.

A Monsieur le Professeur GUILLOT.

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Membre de l'Académie de Médecine.

Dont j'ai sollicité l'aide à maintes reprises,
et qui m'a toujours tendu une main secourable.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Mademoiselle le Docteur Y. DAGOUET.

I N T R O D U C T I O N

Actuellement, le choix du traitement de la crise du rhumatisme articulaire aigu, pose peu de problème tant au spécialiste pédiatre et cardiologue, qu'au médecin de médecine générale.

Si les avis sont encore partagés sur quelques points particuliers, qu'il s'agisse de la dose d'attaque ou de la durée du traitement par les corticoïdes, tout le monde s'entend sur la nécessité d'établir un traitement anti-infectieux doublé d'un traitement anti-inflammatoire. En ce qui concerne le premier, la Pénicilline étant l'antibiotique le plus régulièrement efficace contre le streptocoque hémolytique de type A, il est conseillé d'employer au début pendant 10 à 15 jours la Pénicilline aux doses thérapeutiques soit 1 à 2 millions d'unités par jour de Pénicilline G. en injections intramusculaires. Quant au second, c'est précisément lui qui soulève les plus ardentes discussions et les plus vives polémiques.

Le traitement anti-inflammatoire doit être institué aussitôt que possible, dès que les éléments du diagnostic apparaissent suffisants. L'espoir est en effet de prévenir ou de limiter du moins, les lésions cardiques qui, on le sait, peuvent être très précoces, devançant même dans certains cas les signes les plus objectifs de la maladie.

Ce traitement doit en outre comporter une dose d'attaque suffisante et surtout être prolongé. En effet, la durée d'évolution spontanée de la crise rhumatismale est souvent longue, avoisinant les douze semaines; le traitement anti-inflammatoire doit couvrir la durée de cette évolution spontanée. Cette manière de concevoir permet en outre de voir disparaître dans un très grand nombre de cas les phénomènes de "rebond" à l'arrêt du traitement.

En pratique, la dose initiale sera de 2 milligrammes/kilo de delta Cortisone par jour chez l'enfant de moins de 40 kilos. Cette dose sera maintenue pendant 15 jours à trois semaines ,date à laquelle les examens biologiques tendent à se normaliser; en particulier la vitesse de sédimentation chute pour se maintenir à un taux voisin de la normale. Cette dose, une fois la vitesse de sédimentation normalisée, sera diminuée progressivement, par exemple de 10 milligrammes par semaine. Chez l'enfant de plus de 40 kilos, cette dose d'attaque sera légèrement inférieure à 2 milligrammes/Kilo et ne dépassera pas, sauf cas exceptionnels 80 milligrammes par jour.

Mais une fois la crise aiguë passée, la surveillance de l'enfant ne doit pas être pour autant relâchée, bien au contraire. Car une nouvelle crise est toujours possible avec aggravation d'une cardite préexistante, soit avec une nouvelle atteinte mutilante valvulaire. C'est là qu'intervient le traitement prophylactique qui, à notre sens, constitue le "véritable traitement de la Maladie de Bouillaud"

Le produit le plus couramment utilisé est la BENZATHINE-PENICILLINE G. ou EXTENCILLINE qui est une Pénicilline-Retard. La dose devant être de 1.200.000 unités toutes les 4 semaines pour l'enfant de moins de 40 kilos et de 2.400.000 Unités pour l'enfant de plus de 40 kilos. Cette prophylaxie doit être <u>régulière</u> et <u>prolongée</u> :

La durée de cette prophylaxie, si elle peut être discutée en cas de coeur normal, ne se discute pas lorsqu'il y a eu une atteinte cardiaque. Dans ce cas, " la sagesse, jusqu'à preuve du contraire, est de poursuivre pendant toute l'enfance et toute l'adolescence et, sans doute indéfiniment le traitement prophylactique" (M. GAUTIER)

Pour démontrer l'efficacité de ce traitement, certains chiffres parlent mieux à l'esprit : Chez les enfants reçevant une prophylaxie régulière, sur 2.385 " années malades" 13 rechutes se sont produites, soit 0,5 % par contre, sans prophylaxie, sur 554 "années malades", on enregistre 56 rechutes, soit 10 %.

Mais alors, si nous adoptons cette manière de concevoir le traitement prophylactique dans sa dose et sa durée, et que nous le considérons comme une nécessité, une question vient vite à l'esprit : N'y-a-t-il pas de dang[illegible] ou

tout au moins, n'y-a-t-il pas d'inconvénient à administrer cette prophylaxie et en particulier l'Extencilline à un enfant ou à un adolescent toute sa vie durant ? (Effet psychologique mis à part). Quels peuvent être aussi les incidents ou les accidents auxquels on peut s'attendre et qui peuvent découler d'une telle thérapeutique !

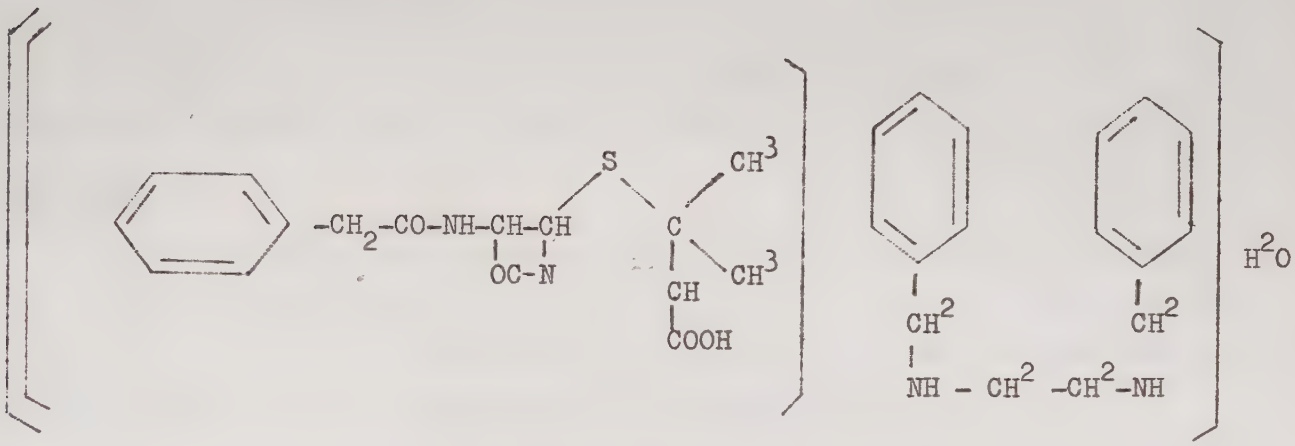
C'est ce que nous nous proposons d'étudier dans cette thèse.

oOo

- EXTENCILLINE : Préparation - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

COMPOSITION CHIMIQUE DE LA BENZATHINE PENICILLINE G.

La Benzathine Penicilline ou BENZETHACIL est le sel de : N,N'-Dibenzyléthylène diamine de la Dipénicilline G. découverte par SZABO, EDWARDS et BRUCE, dont voici la formule :



Soulignons que cette formule chimique est si l'on peut dire approximative, car encore jusqu'à ce jour, la formule est en état de remaniement.

PREPARATION :

Dans son principe, la synthèse du Benzéthacil comporte 4 étapes :

Première étape : L'obtention du dichlorhydrate de Benzyl éthylène diamine par action du chlorure de benzyl sur l'éthylène diamine :

$(C_6H_5-CH_2-Cl)^2 + H_2H-CH_2-NH_2 = C_6H_5-CH_2-HN-CH_2-CH_2-NH-CH_2-C_6H_5 + 2HCl$

Deuxième étape : L'obtention de la base dichlorhydrate de benzyl-éthylène diamine par action de l'hydroxyde de sodium sur le chlorhydrate précédent.

Troisième étape : l'obtention du diacétate de dicchlorydrate de benzyl éthylène diamine par action de l'acide acétique sur la base précédente.

Quatrième étape : Préparation de la D.B.E.D. Pénicilline par action du diacétate de D.B.E.D. sur le Pénicillinate de Potassium au sein de la FORMIAMIDE.

CARACTERES : C'est une poudre blanche, fine, d'odeur faible ou nulle, dont le point de fusion est à 130° - 135° C.

En solution à 1% dans le méthanol, la D.P.G. présente un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D^{20°}$ + 230° environ.

En solution dans l'alcool méthylique à la concentration de 0,5 mg. par millilitre, des absorptions caractéristiques dans l'ultra-violet parmi lesquelles :

un minimum à 263 m^u
un maximum à 264 m^u

Son P^H est entre 6 et 7 quand la solution acqueuse est saturée.
Son poids moléculaire : 668,77 + 240,34 = 909,11

SOLUBILITE :

Diméthylformamide ..... soluble
Méthanol ..... peu soluble
Eau ..... Très peu soluble

Solubilité dans l'eau (en milligrammes par centimètre cube)

C°	
23	0,15
40	0,17
49	0,27
61	0,46

PRESENTATION ET UTILISATION :

Il se prépare comme une Pénicilline ordinaire. Il est préférable d'utiliser des aiguilles d'assez gros calibre 40/12 en raison de la VISCOSITE du produit. L'injection doit suivre la préparation du mélange, en effet il se produit lorsque l'on tarde un léger épaississement.

Le liquide se suspension de l'EXTENCILLINE HUILEUSE (utilisé parfois aux U.S.A.) répond à la formule qualitative suivante :

- Oléate d'ethyl stérile
- Huile d'arachide stérile additionnée
- de 2 % de Monostéarate d'Aluminium

REACTIONS ALLERGIQUES DUES A LA PENICILLINE EN GENERAL ET A QUELQUES PENICILLINES EN PARTICULIER - ESSAI DE CLASSIFICATION

Le nombre et la gravité des réactions secondaires imputables à l'ad- à l'administration des antibiotiques, ont considérablement augmenté depuis plusieurs années, et la Pénicilline a été considérée comme responsable du grand nombre de ces réactions.

La réaction la plus fréquente aux antibiotiques est " l'oèdème angioneurotique" et l'urticaire. Les formes de Pénicilline les plus fréquemment utilisées durant ces récentes années ont été les préparations-retard de la Pénicilline-Procaine. De nombreuses investigations, discussions et commentaires ont été faits concernant la responsabilité de la procaïne, cause principale des manifestations allergiques, qui suivent le traitement par la Pénicilline; mais les opinions sont toujours contradictoires. La majorité des auteurs considère la Pénicilline comme la seule responsable, mais d'autres impliquent la Procaine ou les deux soit Pénicilline et Procaine.

TYPES DE REACTIONS LES PLUS COMMUNES DUES A LA PENICILLINE

Depuis la production commerciale de la Pénicilline (1942), divers auteurs à travers le monde ont décrit des manifestations allergiques dont l'urticaire est la plus fréquente. On a aussi décrit " l'oèdème angioneurotique" et des réactions ressemblant à la"maladie du sérum"; les réactions anaphylactiques constituant la manifestation la plus alarmante et la plus dangereuse de l'allergie pénicillinique.

Le premier cas de mort suivant un choc anaphylactique a été publié en 1946 par VILENSKY. D'autres auteurs ont rapporté des cas de dermatite exfoliatrice, tandis que ANDERSON en 1947 décrivait un cas présentant la symptomatologie suivante : Tuméfaction des articulations, néphrite toxique, purpura anaphylactique et moelena. Les réactions allergiques des vaisseaux

(angéites) ont été décrites par BERNE en 1950. En 1951, GOLD a suggéré que les sulfamides de même que la Pénicilline pouvaient être des facteurs contribuant à la dissémination du lupus érythémateux. En 1951, EPSTEIN publia quel quelques cas d'urticaires chroniques qui suivirent l'administration de Pénicilline, urticaires qui persistèrent de 3 à 15 mois. WALSH et ZIMMERMAN observèrent en 1953 des signes de lupus érythémateux chez des malades présentant des réactions graves à la Pénicilline. Toujours en 1953, REICHLIN, LOVELACE, HANE décrivirent un syndrome de LOEFFLER accompagnant une allergie pénicillinique.

EN 1955, SIEGAL classifia les diverses réactions dues à la Pénicilline :

1 - REACTIONS RETARDEES :

Urticaires, fièvre, arthralgies, maladie du sérum.

2 - a) - REACTIONS ACCELEREES :

Réactions plus intenses que ceux du groupe 1, angio-oedèmes.

b) - REACTIONS IMMEDIATS :

Prurits, Urticaires, Angio-oedèmes, asthme, oedème pulmonaire, choc anaphylactoide.

3 - REACTIONS HYPERERGIQUES :

Purpuras, éruptions bulleuses, dermatite exfoliatrice, syndrome de Loeffler, angeite progressive, phénomène local d'Arthus.

4 - REACTIONS ERYTHEMATO-VESICULAIRES :

Erythèmes, papulo-vésiculeux prurits intenses.

5 - DERMATITES DE CONTACT :

Erythème papulo-vésiculaire, dermatite toxique.

La complication la plus fréquente conformément à la classification de SIEGAL est la réaction RETARDEE. Elle comprend une période d'incubation de 5 à 21 jours avant l'apparition des symptômes. Ce type d'allergie pénicillinique est rencontré en général chez des malades qui, pour la première

fois, accusent des signes d'allergie à la Pénicilline. Les REACTIONS RETARDEES sont associées en général à une sensibilité passagère et de pareils malades tolèrent sans ennui un traitement subséquent. Conformément à FEINBERG, FEINBERG ET MORAN l'épisode anaphylactique, n'est pas précédé par des réactions du type maladie du sérum. Aussi, les malades accusant des réactions retardées, quand ils sont traités à nouveau par la Pénicilline ont fort peu de chance de manifester un choc anaphylactique.

CRIEP en 1944 attira l'attention sur le fait que les complications qui suivent la thérapeutique par la Pénicilline ressemblent au symptôme qui se développe après une allergie consécutive à l'administration d'un sérum hétérogène. La présence d'anticorps dans le sérum du patient peut-être décelée dans les urticaires provoquées par le sérum, mais non dans l'urticaire pénicillinique faisant partie des réactions retardées. En outre, les deux formes diffèrent dans leur mode de réaction à une nouvelle injection d'allergène. Dans l'urticaire du sérum, il y a une réaction immédiate ou accélérée, par contre, l'urticaire pénicillinique ne provoque aucune manifestation clinique, mais peut parfois revêtir la forme d'une rechute ayant la même période d'incubation. Cette différence entre l'urticaire pénicillinique et l'urticaire dûe à l'administration de sérum demeure inexpliquée.

En ce qui concerne les réactions ACCELEREES et IMMEDIATS qui sont de loin les moins fréquentes, SIEGAL écrit en 1955 "Elles représentent les réactions propres à une nouvelle exposition à l'antigène et sont donc caractérisées par une période d'incubation beaucoup plus courte ". Elle peut être d'un ou de deux jours, de quelques heures ou même de quelques minutes ou secondes. Cette période d'incubation comprend les réactions immédiates qui peuvent être considérées comme anaphylactiques indépendamment de l'intensité de la manifestation. Les REACTIONS IMMEDIATES peuvent être catactérisées par du prurit, de l'angio-oedème, de la dyspnée ou de l'asthme, des douleurs abdominales et thoraciques, asthénie et syncope ou encore, par la symptomatologie complète du choc anaphylactique.

Les réactions HYPERERGIQUES comprennent des réactions beaucoup plus graves :

SIEGAL déclare qu'il n'y a point de délimitation brutale entre ces deux groupes, mais la réaction HYPERERGIQUE présente des manifestations vasculaires plus intenses, et une importante répercussion viscérale.

Les REACTIONS ERYTHEMATO-VESICULAIRES constituent d'après SIEGAL une forme généralisée d'allergie pénicillinique, affectant particulièrement les mains, les pieds et l'aine. La période d'incubation en est plus courte que dans les REACTIONS IMMEDIATES. L'érythème de BRIGHT caractérise cette éruption avec papule et vésicules simulant l'éruption que l'on rencontre spontanément dans les dermatophytoses.

LA DERMATITE DE CONTACT, est une sensibilité épidermique qui suit l'application locale de la Pénicilline, ou la manipulation de ce médicament et qui se manifeste cliniquement sous forme d'un eczéma papulo-vésiculaire.

INCIDENCE DES REACTIONS AU COURS DU TRAITEMENT PENICILLINIQUE

KEEFER et ses collaborateurs ont noté en 1943, 7 réactions urticariennes dans une série de 500 malades traités à la Pénicilline. CORMIA et collaborateurs rapportèrent en 1945, 11 cas sur 2.000 malades où la réaction a été si sévère que le traitement a dû être interrompu. Ces 11 cas comprenaient une " maladie du sérum" et 4 urticaires avec "oedème angioneurotique ".

Sur 824 syphilitiques traités par la Pénicilline, PILLSBURY, STEIGER et GIBSON constatèrent 15 cas d'urticaires, soit 1,8 %.

MAYER et collaborateurs en 1953, publièrent 6 cas de réactions anaphylactiques dont une fût mortelle, de même qu'ils observèrent chez 6% de leurs malades des manifestations ressemblant à la maladie du sérum.

Toujours en 1953, WELCH, LEWIS, KERLAN et PUTNAN étudièrent le nombre de réactions anaphylactiques durant une période de deux ans (1952-1953) dans onze villes américaines. Ils découvrirent 88 cas de chocs anaphylactiques; 12 de ces cas avaient manifesté une allergie à la Pénicilline au cours d'un traitement antérieur.

La Pénicilline Procaine était responsable de 55 chocs anaphylactiques dont 18 mortels, tandis que la Pénicilline O en provoquait 2 cas sans évolution fatale. La Pénicilline Penethamate provoque un seul cas non mortel. La Pénicilline D.B.E.D. par voie buccale provoqua elle aussi un cas mortel. Durant cette période de deux, les injections parentérales de Pénicilline Procaine ont été beaucoup plus fréquentes que les injections de Pénicilline Péněthamate. Les auteurs déclaraient en conclusion que l'incidence des réactions anaphylactiques semble en augmentation, mais qu'on peut considérer ces dernières comme peu fréquentes étant donné les quantités énormes de Pénicilline utilisées chaque année. En effet, la production commerciale de la Pénécilline aux U.S.A. a été de 756 tonnes en 1953.

En Suède, conformément à NILZEN (1954), l'allergie pénicillinique ne fut guère fréquente, et un seul cas de choc anaphylactique grave a été rapporté. Par contre, FEINDBERG et FEINDBERG en 1956 ont estimé que plus de 1.000 morts se sont produites aux U.S.A.consécutives à des réactions anaphylactiques.

En 1957, WELCH et ses collaborateurs présentèrent le résultat d'une enquête menée à l'échelon national, et ont conclu que sur 685.655 lits des hôpitaux Généraux des U.S.A. , 198.332 ont été occupés par des réactions aux antibiotiques. Durant ces trois années (1953-1956) 3.419 cas graves ont été rapportés par des médecins ou des hôpitaux. Parmi ce nombre, 424 furent éliminés par suite de renseignements insuffisants concernant la classification. Sur les 2.995 cas restants, 2.517 ont été directement attribués à la Pénicilline 1.925 réactions n'ont pas mis la vie en danger et parmi elles, 1.616 étaient dûes à la Pénicilline. Elles comprenaient surtout des cas d'oedème angioneurotique et autres lésions de la peau 1.070 cas ont été considérés dans cette étude comme graves et menaçant la vie. La Pénicilline a été considérée dans ces cas comme la responsable directe, soit 84 % (901 sur 1.070).

De ces 901 cas graves de réactions à la Pénicilline, 83 moururent soit 9 %; la grande majorité de ces cas graves (793) étaient dûs à des chocs anaphylactiques. L'incidence des réactions anaphylactiques a augmenté progressivement durant les trois ans : 179 cas en 1954, 231 en 1955 et 301 en 1956.

NILZEN en 1958 étudia l'incidence des réactions pénicilliniques chez des malades reçevant de la Pénicilline Procaine : il trouva 5 cas d'urticaires chez 229 malades traités en 1951, et 6 cas toujours d'urticaire chez 111 malades traités durant le premier semestre de 1956.

HSU et EVANS en 1958 trouvèrent une incidence élevée de réactions dans le traitement prolongé de 32 adultes atteints de R.A.A avec cardite. La majorité des malades avait déjà été traitée par la Pénicilline sans aucune complication. Durant une période variant de 1 à 27 mois, avec une moyenne de 14,6 mois, 1.200.000 U. de B.P.G. a été administrée chaque 14 jours par voie intramusculaire à titre prophylactique 6 des 32 malades présentèrent des réactions allergiques, il y eut en outre un cas de réaction anaphylactique mortel.

En 1958, MAC FARLAND administra une injection unique de B.P.G. à 12.858 recrues, et observa des réactions chez 1,3 % d'entre elles la majorité étant du type maladie du sérum.

INCIDENCE DES REACTIONS AVEC DIVERSES PREPARATIONS DE PENICILLINE

Au début de l'ère pénicillinique, divers auteurs attribuèrent les réactions allergiques aux impuretés contenues dans les préparations de Pénicilline. On espérait alors que les réactions allergiques disparaitraient avec l'utilisation de préparations pures cristallisées de Pánicilline. Mais, les réactions se produisirent quand même et l'on conclu que la molécule de Pénicilline elle-même possédait des propriétés hapténiques.

Avec les premières préparations de Pénicilline, on était obligé d'injecter chaque trois ou quatre heures pour maintenir dans le sang et les tissus une concentration adéquate.

L'introduction des préparations retard a été considérée comme un progrès majeur de la thérapeutique pénicillinique. Dans les préparations P.O.B. où la Pénicilline était combinée à la cire d'abeille et à l'huile d'arachide, l'administration a pu être réduite à une seule injection par

jour. Cependant, ROMANSKY observa des réactions allergiques chez 5 % des malades traités par cette préparation. Divers auteurs démontrèrent une allergie spécifique à la cire d'abeille, alors que d'autres incriminèrent une allergie concernant l'huile d'arachide. Les préparations de cette forme de Pénicilline provoquèrent en outre des abcès stériles assez fréquemment.

En 1947, HERRELL, NICHOLS et HEILMAN utilisèrent un nouveau sel de Pénicilline résultant de la combinaison d'une molécule de Procaine base et d'une molécule de Pénicilline. Les auteurs déclarèrent que la préparation avait une action retard et était douée de propriétés anesthésiques. Plusieurs véhicules furent utilisés de même que l'huille de sésame, mais en définitive, on adopta la suspension acqueuse contenant du monostéarate d'aluminium sous le nom de P.A.M.. Les préparations "retard" rendirent possible le traitement ambulatoire facteur essentiel de succès dans les campagnes entreprises par l'O.M.S. dans la lutte contre les spirochétoses.

En 1958, GUTHE et ses collaborateurs écrivaient : Jusqu'à la fin de 1957, plus de 80 millions de personnes ont été examinées durant ces campagnes, et 35 millions d'entre elles reçurent une Pénicilline retard, essentiellement du P.A.M.

En 1948, WELLMAN et HERRELL rapportèrent des réactions chez 3 malades d'une série de 4oo ayant reçu un total de 1.718 injections de Pénicilline Procaine dans de l'huile de sésame. A leur avis, cette proportion de 0,75 % est inférieure à celle observée après des injections acqueuses de Pénicilline, ou les préparations P.O.B.

Parmi ces trois réactions, un malade accusa un érythème localisé avec induration, le second était un enfant de 2 ans qui accusa une réaction similaire après la troisième injection de Pénicilline Procaine, tandis que le troisième malade adulte développa un urticaire généralisé après 5 jours de traitement. Les auteurs notèrent qu'un certain nombre de malades qui avaient précédemment présenté des réactions urticariennes suite aux injection acqueuses de Pénicilline ont pû être traitées par la Pénicilline Procaine sans manifester aucun symptôme. Les auteurs étaient enclins à attribuer cela à la propriété légèrement antihistaminique de la Procaine.

Quant au rôle allergique de la Procaine, il est possible que l'on puisse noter des réactions, mais en ce qui concerne les auteurs, ils n'ont jamais observé de réactions qui puissent être attribuées à une intoxication ou allergie procainiques.

En 1949, LEPPER, DOWLING, ROBINSON, STONE et collaborateurs utilisèrent trois différentes préparations de Pénicilline dans le traitement de 1.303 malades atteints de maladies infectieuses diverses. Chez 598 d'entre eux qui reçurent des injections de Pénicilline acqueuse cristallisée, l'incidence des réactions a été de 12 pour mille. Chez 557 malades traités par la Pénicilline cristallisée dans l'huile et la cire d'abeille, l'incidence a été de 27 pour mille. Enfin, chez 148 malades traités par une suspension de Pénicilline Procaine dans l'huile, l'incidence a été de 14 pour mille. Alors que les auteurs considèrent que la Préparation P.O.B. donne des réactions beaucoup plus fréquentes qu'avec la Pénicilline acqueuse on ne peut effectuer aucune comparaison avec la Pénicilline Procaine étant donné le nombre relativement réduit de malades traités de cette façon.

La question de la Procaine a été étudiée dans l'éditorial du journal ALLERGY en 1952 où l'on conclu " le taux de réactions urticariennes est sensiblement le même avec la Pénicilline Procaine qu'avec la Pénicilline cristallisée".

En 1953, BOGER déclara : "Jusqu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune évidence convaincante tendant à prouver que la fraction procaine de la molécule provoque une allergie supplémentaire, mais nous devons considérer cette dernière comme possible ".

De 1946 à 1950, un total de 185.577 cas de maladies vénériennes furent traités dans 36 centres avec la Pénicilline acqueuse; la Pénicilline dans l'huile et la cire d'abeille; et avec la Pénicilline Procaine. De ce nombre, on nota 578 réactions, soit 3,11 pour mille dont deux cas mortels.

De 1950 à 1952, 70.037 malades furent traités et l'on nota des réactions chez 56 d'entre eux, soit 0,8 pour mille. SCHAFFER conclut que l'abandon de la Pénicilline en suspension dans l'huile et la cire d'abeille, que l'utilisation de Péniciline très purifiée et enfin l'adoption de la Pénicilline Procaine sont responsables de la réduction des manifestations allergiques.

En 1954, HUSSAR et HOLLEY estimèrent que les réactions urticariennes étaient de l'ordre de 1 à 2 % pour la Pénicilline Procaine acqueuse ou en suspension dans l'huile avec du Monostéarate d'Aluminium, et considèrent que cette proportion est une amélioration certaine en comparaison avec les taux de réactions obtenus dans des séries reçevant les préparations précédentes.

Durant les récentes années, de nouvelles structures de Pénicilline furent utilisées, mais peu d'entre elles furent adoptées. La principale est un sel "retard"de Pénicilline préparé par SZABO, EDWARDS et BRUCE par la combinaison d'une molécule de dibenzyl éthylène diamine avec deux molécules de Pénicilline G. obtenant ainsi la BENZETHACIL ou BENZATHINE PENICILLINE G. Les préparations de ce type ont une action "retard" plus prolongée, mais donnent une concentration sanguine plus faible. Une autre préparation est la N. BENZYL PHENYL ETHYLAMINE dérivée de la Pénicilline donnant une concentration efficace durant six jours. Cette préparation procure une concentration initiale plus réduite mais plus prolongée que la Pénicilline Procaine. Comparée avec la B.P.G., la concentration du BENAPEN est plus élevée, mais l'action est moins prolongée.

En 1955, SMITH, CUTLER et PRICE publièrent une étude portant sur 24 centres américains directement intéressés dans la détection des réactions allergique. Durant une période de 4 mois, 16.345 malades furent traités avec diverses pénicillines 109 d'entre eux, soit 6,7 pour mille accusèrent des réactions. La B.P.G. fût administrée chez 3.944 malades et provoqua des réactions dans 2,3 pour mille. Les préparations de P.A.M. furent utilisées chez 12.179 malades avec une incidence de réactions de 3,3 pour mille. 72 % des 16.345 malades ont déclaré avoir reçu antérieurement de la Pénicilline et 9,2 pour mille accusèrent des réactions allergiques. Les auteurs attribuent le taux réduit des réactions à la prépondérance de la race noire parmi le nombre des sujets traités. En effet, 88 % étaient de race noire et 63 % étaient âgée de moins de trente ans.

En 1955, WINTON et NORA écrivaient : "Au début de l'ère pénicillinique, on croyait que les réactions allergiques étaient dues à des impuretés, mais avec la découverte de la Pénicilline cristallisée pure, on nota aussi des manifestations allergiques, ce qui prouve que la molécule de Pénicilline est elle même responsable de ces manifestations".

En 1953, CURPHEY a publié deux cas d'asthme bronchique traités antérieurement par de la Pénicilline, mais qui moururent de choc anaphylactique consécutivement à un traitement à base de Pénicilline acqueuse et de Pénicilline Procaine. Mais CURPHEY n'avait pas discuté la responsabilité possible de la Procaine.

En 1956, SMITH, KAMP, OLANSKY et PRICE comparèrent l'incidence des réactions chez 4.000 malades ayant reçu une injection unique de B.P.G. avec 12.000 malades ayant reçu des injections répétées de Pénicilline Procaine pendant une période de temps allant de quelques jours à trois semaines. L'incidence respective des réactions a été de 2,54 et 7,96 pour mille. Des 12.000 malades traités par la Pénicilline Procaine, quatre développèrent des réactions anaphylactiques, ce qui ne fût pas observé avec les 4.000 malades traités par la B.P.G. Les mêmes auteurs présentèrent une série de 3.188 malades traités avec la B.P.G. à l'hôpital Municipal de Chicago avec une incidence de réactions de 2,2 pour mille (7cas); tandis que 3.316 malades traités par le P.A.M. donnèrent un pourcentage de 4,2 pour mille (15 cas). Parmi les 7 cas traités par la B.P.G., six développèrent de l'urticaire et un seul des nausées et vomissements. Parmi les 15 cas traités par le P.A.M.; 12 eurent de l'urticaire, un développa un choc anaphylactique on nota également un cas de prurit généralisé et un cas de dyspnée.

Les auteurs publièrent les résultats du traitement de 2.206 malades atteints de gonorrhée traités par une seule injection de B.P.G. Deux présentèrent des réactions, soit 0,91 pour mille. Par contre, parmi les 2.147 qui reçurent du P.A.M., on nota 3 réactions, soit 1,39 pour mille. En ce qui concerne les syphilitiques traités pendant trois semaines, des réactions se produisirent dans deux cas sur 108 malades traités par la B.P.G., soit 19 pour mille et chez dans 10 cas sur 136 malades traités par le P.A.M., soit 74 pour mille. Les auteurs suggèrent que la B.P.G. qui maintient une concentration décelable dans le sang pendant plusieurs semaines, n'a aucune tendance à produire des réactions retardées, mais que les injections répétées de P.A.M. augmentent le risque de réaction WILCOX et FRYERS en 1957 rapportent les réactions observées chez 895 malades atteints d'affections vénériennes traités par la Pénicilline. Durant la période de 1946 à 1956, 4 différentes préparations de Pénicilline ont été utilisées :

1° - P.O.B. - 2.044 injections
2° - P.A.M. - 4.343 injections
3° - B.P.G. - 797 injections
4° - BENETAMINE PENECILLINE - 116 injections.

Considérant le total, l'incidence des réactions était de 48 pour mille des cas et 6 pour mille du nombre des injections. L'incidence des réactions était directement en rapport avec le nombre des injections ainsi qu'avec les doses. De plus, on observa une augmentation de la fréquence des réactions lors des traitement prolongés et dans des cas ayant reçu un traitement antérieur par la Oénicilline. les auteurs n'ont trouvé aucune différence importante entre le P.O.B. et le P.A.M.

Il se dégage de la littérature que souvent la cire d'abeille ou plus rarement l'huile d'arachide sont responsables de l'hypersensibilité. Les préparations P.A.M. ne contiennent pas de cire d'abeille pouvant entraîner des réactions allergiques; elles devraient donc provoquer moins de réactions secondaires que les préparations P.O.B. Ce n'est cependant pas le cas. On peut en conclure, ou bien que la Pénicilline Procaine des préparations P.A.M. entraine plus souvent des complications que la Benzyl Penicilline des préparations P.O.B. ou bien que les P.A.M. renferment encore un autre allergène.

oOo

REACTIONS A UNE SEULE INJECTION

REACTIONS A DES INJECTIONS MULTIPLES DE BENZATHINE PENICILLINE G.

REACTIONS A UNE SEULE INJECTION DE BENZATHINE PENICILLINE G.

Chaque recrue du sexe masculin du centre d'entraînement naval de BAINBRIDGE dans le MARYLAND (U.S.A.) reçut une seule et unique injection de B.P.G. peu de temps après avoir été vaccinée durant l'hiver et le printemps 1956-1957. Cette étude fut faite par Mc. FARLAND.

Les recrues suspectes d'être allergiques à la Pénicilline furent éliminées. Ne furent cependant éliminés de cette étude que les individus ayant eu des incidents typiques d'allergie à la Pénicilline.

Deux dosages furent utilisés : 600.000 Unités et 1.200.000 Unités.

RESULTATS :

Sur 12.858 recrues ayant reçu une injection de B.P.G. 175, soit 1,3°/$_0$ furent considérés comme ayant présenté une réaction allergique à cette drogue.

Trois furent par la suite éliminés car leur réaction allergique aurait pu être causée par la Pénicilline Procaîne.

Sur les 7.751 hommes ayant reçu une injection à 600.000 unités 89, soit 1,14°/$_0$ présentèrent des réactions ; et sur les 5.107 ayant reçu une injection à 1.200.000 Unités, on nota 86 réactions, soit 1,68°/$_0$.

Les réactions furent des plus diverses allant de l'urticaire bénin durant un à deux jours, à la description classique et entière de la maladie du sérum. Les réactions les plus sévères furent le plus souvent caractérisées par une température élevée, du prurit, des maculo-papules, des éruptions érythémateuses ou urticariennes, des douleurs, des tuméfactions des articulations, des lyphadénopathies généralisées et des malaises. Des placards géants érythémateux furent fréquemment notés et devinrent occasionnellement hémorragiques. Des nodules sous-cutanés qui durèrent quelques jours furent également observés. Toutes les variétés de lésions de la peau furent considérées comme étant des manifestations diverses de la même réponse inflammatoire.

37 individus soit 21°/₀ présentèrent uniquement des manifestations dermatologiques ; l'état de ces hommes ne nécessitait pas d'hospitalisation, de repos au lit ou d'allègement de leurs activités militaires.

130 individus, soit 76°/₀ eurent les réactions les plus sévères avec des lésions de la peau associées à des oedèmes sous-cutanés ou péri-articulaires.

58 de ces 130 recrues, soit 33°/₀ du total des réactions nécessitèrent une hospitalisation en raison de douleurs intenses de leurs genoux, chevilles, et de leurs pieds.

0,87°/₀ présentèrent une maladie du sérum après une injection de 600.000 unités et 1,03°/₀ après une injection de 1.200.000 Unités.

Sur ceux qui furent hospitalisés, 14 présentèrent des réactions suffisamment sévères pour justifier un traitement par la cortisone.

En récapitulation : 21°/₀ des réactions furent considérées comme mineures ; 67°/₀ ne furent pas considérées comme assez sévères pour occasionner une diminution des activités militaires ; 8°/₀ furent sévères et même alarmantes, ce qui représente un peu plus d'UN CAS SEVERE POUR MILLE HOMMES AYANT RECU UNE INJECTION CHACUN.

Les réactions se produisirent huit à quinze jours après l'injection bien qu'il y eut quelques exceptions à cette règle générale. Deux réactions apparurent le jour même de l'injection, les deux étant d'ailleurs très bénignes.

Cinq hommes présentèrent des réactions plus extensives qui se développèrent le lendemain de l'injection : elles consistèrent en une tuméfaction des articulations, de l'urticaire, de l'oedème, mais aucune de ces réactions ne put être considérée comme sévère.

A l'autre extrémité, il y eut des réactions très tardives au 35ème-40ème, 41ème, 47ème, et 48ème jour, aucune autre drogue n'ayant été prise dans l'intervalle. Il est possible que ces réactions tardives soient dues à une origine quelconque mais elles furent considérées comme étant dues à la B.P.G.

- 9°/$_0$ des réactions survinrent dans les 6 premiers jours,
- 18°/$_0$ des réactions survinrent après le seizième jour,
- 73°/$_0$ des réactions entre le septième et le quinzième jour.

Les auteurs concluent que les résultats obtenus avec la BENZATHINE PENICILLINE G. sont encourageants, car il n'y eut que 1,3°/$_0$ de réactions ; qu'aucune réaction anaphylactique ne fut observée, et qu'un seul cas sur 1.000 nécessita une thérapeutique cortisonique. La probabilité d'avoir des réactions après une seule injection de BENZATHINE PENICILLINE G. est minime, mais l'étude ne donne aucune indication sur le potentiel de sensibilisation offert par cette première injection aux injections ultérieures chez le même sujet.

REACTIONS A DES INJECTIONS MULTIPLES DE BENZATHINE PENICILLINE G.

Cette étude fut faite par Sherwood, Gronbeck et Denny Jr. sur deux bataillons, soit 1.567 soldats qui furent soumis en 1957 à une injection intra-musculaire de B.P.G. à 600.000 Unités toutes les 4 semaines (six injections au total) ; et deux autres bataillons de 1.708 soldats reçurent une injection de B.P.G. à 900.000 Unités toutes les six semaines (quatre injections au total). Les doses de 1.200.000 Unités ne furent pas injectées à cause de la haute incidence des réactions après une seule injection.

Les injections furent pratiquées par voie intra-musculaire au niveau du quadrant supéro-externe de la fesse, en alternant la droite et la gauche à chaque injection. Le but de ces injections fut expliqué aux soldats avant qu'ils ne reçoivent leur première injection, et ils furent encouragés à rapporter la moindre réaction qu'ils auraient ressenti.

L'urticaire, l'oedème angio-neurotique, les douleurs articulaires, furent classifiées comme étant des réactions probables à la B.P.G. Les autres réactions telles que éruptions, fièvre, céphalées, nausées, vomissements, asthénie, furent classées comme pouvant être des réactions possibles à la B.P.G.

Tous les hommes ayant présenté des réactions probables ou possibles furent éliminés de cette étude. Ceux qui présentèrent des réactions locales très douloureuses furent éliminés de leur groupe également.

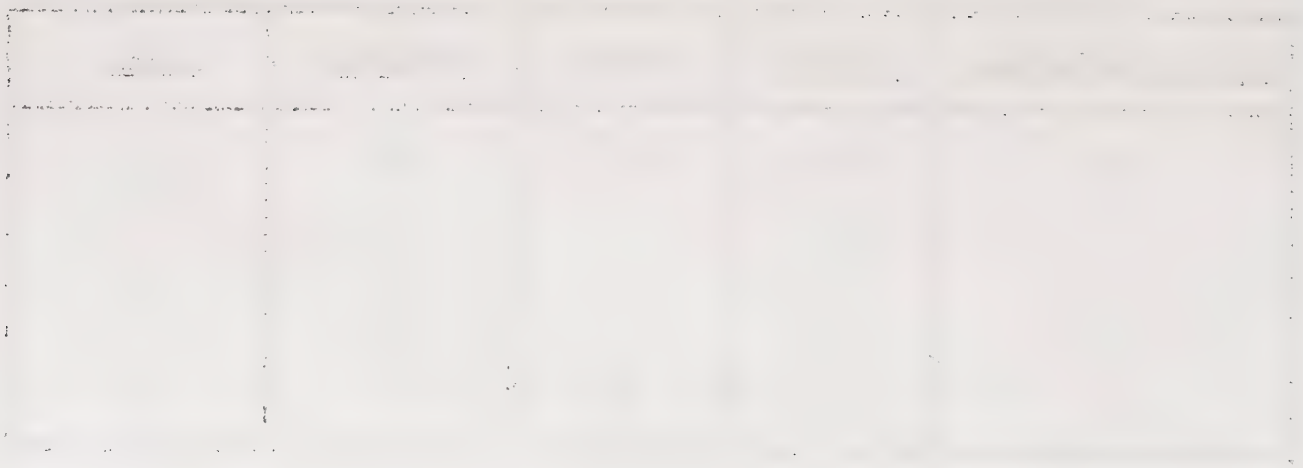
Parmi les 3.275 hommes, 6,5°/$_0$ eurent une réaction à la B.P.G. et furent éliminés de l'étude.

RESULTATS : (Voir tableau)

600.000 Unités

Nombre d'injections	Effectif	Probable	Possible	Total
1	1533	38	10	48
2	1421	11	5	16
3	1295	4	1	5
4	1165	9	0	9
5	974	3	0	3
6	560	2	0	2

79°/$_0$ des réactions furent considérées comme probables, 21°/$_0$ comme possibles. Il fut trouvé en outre que la probabilité de présenter une réac-



tion à la première injection était beaucoup plus grande qu'avec les injections ultérieures, et ceci se révélant exact aussi bien pour les injections à 600.000 U. que pour celles à 900.000 Unités.

900.000 Unités

Nombre d'injections	Effectif	Probable	Possible	Total
1	1646	48	17	65
2	1431	14	3	17
3	1169	2	0	2
4	765	4	0	4

La probabilité d'avoir une réaction à la première injection est de 3,9°/₀ et de 1,2°/₀ à la seconde injection.

Dans cette étude il y eut peu de douleurs dues à l'injection elle-même, et 5 individus seulement durent être éliminés à cause de réactions locales modérées se manifestant par de la douleur, de l'oedème et de la raideur.

Il n'y eut pas d'abcès, et aucun individu ne dut être hospitalisé en raison de l'ampleur des réactions locales ; d'ailleurs, ces petites manifestations locales ne furent pas incluses dans les statistiques. En général, les réactions furent modérées ; il n'y eut guère de réaction du type anaphylactique.

16 individus furent hospitalisés pour urticaire ; oedème angioneurotique, douleurs articulaires.

Parmi ces 16,5 individus faisaient partie du groupe qui recevait 600.000 Unités, et 11 du groupe qui recevait 900.000 Unités.

- 11 furent hospitalisés après leur première injection,
- 4 après leur seconde,
- 1 après la troisième.

De plus, un individu dut recevoir de l'épinéphrine et de l'A.C.T.H. pour un urticaire qui se manifesta 14 jours après l'injection. Un autre dut recevoir également de l'épinéphrine et de la Cortisone pour un urticaire accompagné de tuméfaction articulaire.

En général, tous les symptômes et les signes disparurent après deux ou trois jours de traitement ; toutefois, un homme dut être hospitalisé 40 jours à cause d'un urticaire chronique :

- 68°/₀ des réactions eurent lieu au cours de la première semaine,
- 88°/₀ à la fin de la deuxième semaine,
- quelques rares réactions se manifestèrent à la huitième semaine.

La BENZATHINE PENICILLINE G. a été reconnue efficace dans l'éradication du streptocoque du pharynx, et dans la prévention des infections streptococciques en général. Cette drogue présente l'avantage d'être absorbée à une cadence tellement lente, qu'une seule injection de 600.000 Unités est susceptible de produire une pénicillinémie efficace durant deux à quatre semaines. Un pareil agent devrait donc être le produit idéal pour un contrôle définitif des infections streptococciques en milieu militaire ; mais la possibilité qu'il a de provoquer des réactions allergiques surtout si les injections sont répétées, doit nous induire à une certaine prudence dans la généralisation de son emploi.

Dans l'étude qui vient d'être décrite, 11.962 injections de B.P.G. à 600.000 ou à 900.000 Unités furent administrées à 3.179 soldats sans provoquer une seule réaction anaphylactique et sans être responsable d'une seule mort. Le taux des réactions ne présente aucune différence significative entre les deux groupes.

Avec l'élimination des individus ayant présenté une réaction après chaque injection, la probabilité de réaction diminue de façon marquée après la première et demeure à un taux réduit pour le reste des injections. Il est possible que les réactions après la première injection représentent une allergie induite par des injections antérieures, mais leur nombre était limité et n'a pas posé de problèmes particuliers.

L'intervalle le plus long entre les injections a été de 4 1/2 mois, et cette prolongation de l'intervalle entre deux injections n'a pas influé sur le taux des réactions. Si on peut déduire que les individus ayant présenté un historique d'allergie à la Pénicilline sont sensibles à la B.P.G., les résultats de cette étude indiquent que la majorité des individus (85°/$_0$) sensibles à la drogue peuvent être décelés par une enquête adéquate et par leur mode de réaction à l'injection initiale.

Les taux de réaction après injection de B.P.G. diffèrent grandement : BROOKS et MOE dans une expérimentation chez des marins, SMITH et Collaborateurs dans une étude portant sur les cliniques anti-vénériennes rapportent un taux de réactions inférieur à 1°/$_0$ après une seule injection. Par contre, CHAMOVITZ et d'autres auteurs donnent un taux de 5,1°/$_0$ chez de jeunes aviateurs après une seule injection. STOLLERMAN, RUSSOF et HIRSCHFELD dans une étude portant sur de jeunes rhumatisants qui reçurent une moyenne de 12 injections, rapportent un taux de 3,2°/$_0$ de réactions.

Le taux de 3,5°/$_0$ après une seule injection, et de 6°/$_0$ après 4 ou 6 injections rapporté dans la présente étude semblent donc supérieurs. Il est possible que cette augmentation du taux soit dû au fait qu'il a été inclus dans les statistiques les réactions mineures et insignifiantes. On peut aussi attribuer cette différence au fait que l'incidence des réactions à la Pénicilline est plus élevée chez les adultes que chez les enfants.

oOo

REACTIONS A LA BENZATHINE PENICILLINE G. UTILISEE COMME AGENT PROPHYLACTIQUE CONTRE LE STREPTOCOQUE ET SES COMPLICATIONS

La Pénicilline G. POTASSIUM a été administrée oralement à 7.307 personnes à un dosage de 500.000 Unités par jour pendant 10 jours, alors que 5.806 personnes ont reçu soit 600.000 Unités soit 900.000 Unités de BENZATHINE PENICILLINE G. en intra-musculaire durant une période de six semaines.

68 sur 13.113 personnes, soit 0,5% ont été reconnues comme ayant manifesté des réactions d'intolérance. Sur ces réactions, 52 se sont produites après les injections intra-musculaires de B.P.G., et 16 à la suite de l'administration per os. De l'ensemble de ces cas, 50 ont déclaré avoir reçu de la Pénicilline avant l'expérimentation actuelle. Par contre, 11 ont affirmé ne pas en avoir reçu sous aucune forme que ce soit ; tandis que 7 se déclarèrent incertains. Dans toute la série, 10 malades ont mentionné un historique personnel ou familial d'allergie.

Chez 59 des 68 malades, on a effectué une N.F.S., une analyse d'urine et une V.S. Chez ce groupe de 59 malades, le séjour à l'hôpital fut en moyenne 5,9 jours, soit de 2 à 10 jours, excepté deux malades qui restèrent 22 et 28 jours. On a observé très peu de différence dans la durée du séjour à l'hôpital entre ceux qui reçurent de la B.P.G. et ceux ayant absorbé la Pénicilline per os.

De ces 68 malades, 14 présentèrent un oedème angioneurotique du type bénin ou grave, 20 autres eurent de l'urticaire de façon transitoire, 7 autres développèrent un urticaire chronique, et 25 accusèrent une forme typique

d'érythème polymorphe. Un de ces malades présenta de larges bulles venant se fixer sur les lésions urticariennes (érythème polymorphe bulleux). 5 malades présentèrent du purpura, et dans deux cas, il a été considéré comme primaire tandis que dans les trois autres, le purpura s'est développé secondairement à des lésions urticariennes sévères. Un de ces malades sans aucun antécédent allergique développa une éruption composée de papules au niveau des plis de flexion qui disparurent au bout de trois jours. Un autre développa une réaction anaphylactique légère avec un oedème angioneurotique de la face vingt minutes après l'ingestion du premier comprimé de Pénicilline. Des douleurs articulaires et de l'oedème furent notés chez 41 des 68 malades, 7 d'entre eux furent admis à l'hôpital avec le diagnostic initial de rhumatisme articulaire aigu s'accompagnant de tachycardie et d'éruptions urticariennes.

Quatre autres malades présentèrent initialement une éruption morbilliforme avec température et le diagnostic probable fut celui de rubéole ; 34 malades présentèrent en outre un clocher thermique.

Au moment de leur admission, ils reçurent par rotation soit un placebo, soit un antihistaminique, soit 20 unités d'A.C.T.H. en intra-veineux et tous observèrent un repos complet au lit. Les malades ayant reçu le placebo présentèrent la même amélioration que celle observée chez ceux ayant reçu l'antihistaminique ou l'A.C.T.H.

RESULTATS DU LABORATOIRE :

Chez 61 des 68 malades, des analyses d'urine furent effectuées et 4 d'entre eux accusèrent des réactions anormales (un avait de l'albumine, et les trois autres : 30, 80, 200 hématies par champ). Des analyses répétées dans ces trois cas se montrèrent négatives. La Vitesse de Sédimentation fut effectuée chez 59 malades et furent divisées en trois groupes : celles qui étaient de 1 à 10 m/ms à la première heure, celles qui étaient de 11 à 20m/ms et celles qui étaient de plus de 20 m/ms. Des 59 malades, 37 présentèrent une V.S. supérieure à 10 m/ms, alors que 21 présentaient un taux supérieur dont 9 au-delà de 30 m/ms. Le taux le plus élevé étant de 48 m/ms à la première

heure. Les auteurs ne purent établir aucune relation entre le taux de la V.X. et la durée de l'hospitalisation, de même aucune conclusion significative n'a pu être tirée de la relation existant entre l'administration orale de la Pénicilline et l'élévation du taux de la V.S.

La formule leucocytaire a été faite chez 59 malades, une leucocytose dépassant 10.000 G.B. a été observée dans 29 cas, la plus élevée étant de 18.000 G.B. Il y a peu d'association entre la leucocytose et le taux de la V.S. La formule leucocytaire ne montrait aucune anomalie sauf un seul cas qui présenta une élévation sensible du taux des éosinophiles.

Trente quatre malades présentèrent un clocher thermique sans que l'on puisse tirer aucune conclusion d'une relation entre l'élévation de la température et le taux de la V.S.

41 malades présentèrent des douleurs ou un oedème des articulations durant leur hospitalisation, mais il a été impossible de démontrer qu'il existait une relation quelconque entre les manifestations articulaires, la durée d'hospitalisation, ou le degré d'élévation du taux de la V.S.

Des 52 malades ayant reçu des injections de B.P.G. les symptômes allergiques se développèrent en moyenne 10,3 jours après l'injection avec une marge allant de 1 à 21 jours. Il n'existe aucune relation apparente entre le taux de la V.S. et le moment d'apparition des symptômes. Alors que l'on pouvait penser qu'une période prolongée d'incubation serait suivie par des réactions allergiques plus accentuées et plus prolongées, il n'a pas été possible de démontrer que les cas présentant une période d'incubation plus longue restèrent à l'hôpital plus longtemps.

CONCLUSIONS :

La présente expérimentation avait pour but de démontrer la relation existant entre les réactions allergiques et les résultats du laboratoire, les données cliniques, et les périodes d'incubation. Aucune association n'a pu être faite de façon évidente entre la durée moyenne de l'hospitalisation et l'élévation du taux des leucocytes ou de la température. Chez les malades présentant une V.S. élevée, on n'a pu observer aucune corrélation

avec la présence ou l'absence de manifestations articulaires, la fièvre, ou l'augmentation du taux des leucocytes. La période d'incubation a eu très peu de répercussion sur la durée de l'hospitalisation. Chez les malades hospitalisés, les réactions apparaissant après les injections de B.P.G. n'ont été ni plus graves ni plus prolongées que celles suivant l'administration per os de Pénicilline.

IL DOIT ETRE SIGNALE QUE LES SYMPTOMES ET LES RESULTATS DE LABORATOIRE QUI SUIVIRENT L'INJECTION DE B.P.G. SIMULENT A S'Y MEPRENDRE CEUX DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

EFFETS DES INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES DE BENZATHINE PENICILLINE G. CHEZ DES MALADES PRESENTANT UN EPISODE AIGU INFECTIEUX.

Ce travail a été fait par RAYMOND C. HAAS, Angelo TARANTA et HARRISSON F. WOOD.

MATERIEL D'ETUDE :

Les effets des injections de B.P.G. ont été étudiés chez 40 enfants convalescents d'une crise de R.A.A. à IRVINGTON HOUSE. Pour réduire la possibilité de confusion entre rechute rhumatismale et réaction due à la B.P.G., il a été inclus dans cette expérimentation uniquement les enfants chez qui le traitement anti-rhumatismal a été interrompu deux mois auparavant.

Des échantillons de sang furent prélevés avant l'injection et pendant 4 à 7 jours consécutifs après cette dernière. Les réactions ont été étudiées après l'injection chez 3 malades, après la première, chez deux après la seconde, chez 10 après la troisième et chez 25 après les injections suivantes. La C. REACTIVE PROTEINE fut déterminée d'après la méthode décrite par ANDERSON et MAC. CARTY le taux des globules rouges a été déterminé d'après la méthode de WINTHROBE, et la température rectale fut prise 4 fois par jour.

Les enfants présentant une V.S. élevée, une C. réactive protéine positive ou de la température le jour du contrôle ont été écartés de cette expérimentation. Chez six malades, les réactions suivant l'injection ont été étudiées avec un intervalle de 1 mois à 1 an entre deux observations.

RESULTATS :

Sur les 40 enfants ayant reçu une injection de B.P.G., 22, soit 55 % présentèrent une C. réactive protéine dans leur sang après l'injection. Cette protéine fut notée après un ou deux jours suivant l'injection et persista 1 à 5 jours.

17 malades, soit 42,5 % accusèrent une augmentation du taux de la V.S. après l'injection, 14 de ces 17 malades accusèrent une augmentation de la V.S. ainsi que la présence de C. Réactive Protéine. L'augmentation du taux de la V.S. a coïncidé avec l'apparition de la C. réactive Protéïne ou s'est produite un ou deux jours plus tard. Dans la majorité des cas, l'élévation de la V.S. persista après la disparition de la C. Réactive Protéine, 5 malades, soit 12,5 %, présentèrent une réaction thermique supérieure à 39° C., la fièvre apparut durant les premières 24 ou 48 heures après l'injection et disparut en un délai de 72 heures. Chez 4 de ces 5 malades, on nota aussi une augmentation de la V.S. et la présence de C. réactive Protéine alors qu'un seul de ces 5 malades présenta uniquement une élévation de la V.S. L'élévation de la température chez 33 malades recevant trois injections de B.P.G. à 1.200.000 Unités a été étudiée : 16, soit 48,5 % présentèrent de la fièvre, au moins après une des trois injections initiales ; le total des réactions fébriles des 16 malades a été de 27. La température la plus élevée fut de 40° C. et la durée la plus prolongée a été de trois jours. Les malades présentant de la fièvre après la première injection se sont montrés susceptibles de clochers thermiques après les autres injections. La majorité accusa une douleur musculaire vive au niveau de l'injection qui dura de 1 à 3 jours.

En vue de déterminer si ces réactions étaient causées par la Pénicilline ou par son dérivé benzathinique, 11 malades furent examinés après avoir reçu 1.200.000 Unités de Pénicilline Procaïne. Aucun d'eux ne présenta

de la fièvre ou une augmentation du taux de la V.S. Deux d'entre eux présentèrent de très faibles quantités de C. Réactive Protéine dans leur sérum. En vue d'établir s'il s'agissait de réactions allergiques retardées, plusieurs malades furent soumis à de nouveaux tests. Six ont été observés durant une période allant de 1 mois à 1 an après l'injection initiale : les résultats obtenus ne permettent pas d'envisager l'hypothèse d'une réaction allergique retardée.

CONCLUSION DES AUTEURS :

Les résultats obtenus dans cette expérimentation, indiquent que l'injection de BENZATHINE PENICILLINE G. à 1.200.000 Unités est suivie chez les enfants convalescents de R.A.A. par une réaction générale se traduisant par de la fièvre chez 12,5 % d'entre eux, une augmentation du taux de la V.S. chez 42,5 % et de la présence de C. Réactive Protéine dans 55 % des cas. Ces réactions ne peuvent être considérées comme étant préjudiciables à la santé du malade et ne peuvent porter atteinte à la valeur de l'injection de B.P.G. utilisée comme agent prophylactique.

IL EST CEPENDANT IMPORTANT DE TENIR LES MEDECINS AU COURANT DE L'INCIDENCE DE CES REACTIONS GENERALES QUI CERTAINES FOIS PEUVENT SE CONFONDRE AVEC UNE RECHUTE RHUMATISMALE.

oOo

REACTIONS NOTEES AU COURS D'UN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE ANTISTREPTOCOCCIQUE

(MALADIE DE BOUILLAUD)

L'expérimentation faite par Stollerman, Russof et Hirschfeld porte sur des adolescents âgés de 6 à 16 ans ayant eu une crise de A.A.A. 18 mois avant l'institution du traitement prophylactique : celui-ci se composant d'une injection par mois de B.P.G. à 1.200.000 Unités.

Un total de 4.871 injections de B.P.G. fût administré à 410 malades. La majorité des enfants accusa une réaction locale avec douleurs musculaires et tuméfactions qui persistèrent de 1 à 3 jours. Cette réaction locale quoique déplaisante fût acceptée sans trop de plaintes, un seul enfant, néanmoins abondonna le traitement. Aucun abcès n'a été observé, cependant quand l 'injection n'était pas faite profondément, l'infiltration du produit provoquait des nodules qui persistèrent plusieurs semaines. Dans 10 % des cas, on nota une légère fièvre passagère associée aux symptômes locaux, mais la réaction fébrile disparut dans les 48 heures.

Les réactions présentant un caractère d'allergie à la Pénicilline furent observées dans 5 cas. Trois présentèrent un urticaire généralisé bénin; un accusa un oedème angioneurotique de la face et des mains associé à l'urticaire; et enfin un malade présenta des symptômes de la maladie du sérum avec fièvre, oedème angioneurotique et arthralgies généralisées. Chez ces malades, sauf le dernier, les réactions urticariennes furent passagères et disparurent 2 à 4 jours après, bien que le taux de Pénicilline persiste dans le sang pendant plusieurs semaines. Il fût donc décidé de poursuivre le traitement à la B.P.G. et les injections ne donnèrent lieu à aucune manifestation allergique. La maladie du sérum qui apparut chez un malade s'améliora en une semaine, mais compte tenu du fait de la sévérité de la réaction, le traitement chez ce malade ne fut pas repris.

Des éruptions non urticariennes et non spécifiques apparurent chez 8 malades, mais il n'a pas été possible de rattacher ces éruptions à la Pénicillinothérapie, d'ailleurs, elles furent extrêmement fugaces. Le traitement ne fût pas interrompu et on n'observa aucune éruption, sauf chez un malade qui présenta à plusieurs reprises une éruption prurigineuse sèche sans relation définie avec les injections de B.P.G.

Il ressort donc que l'inconvénient majeur de cette prophylaxie mensuelle à base de B.P.G. n'est pas la réaction locale douloureuse mais le développement d'une allergie à la Pénicilline. Toutefois, les résultats obtenus indiquent que le taux des réactions n'est pas plus élevé que celui observé avec d'autres formes de Pénicilline administrées par voie parentérale à doses similaires. En fait, les réactions pénicilliniques, à l'exception d'un seul cas, furent bénignes et fugaces et ne nécessitèrent pas l'interruption du traitement. On peut noter que la soi-disant allergie pénicillinique est une forme d'allergie médicamenteuse qui ne s'apparente en aucune façon au schéma classique de l'allergie qui se développe après l'administration de substances antigéniques.

CONCLUSIONS :

L'expérience des auteurs portant sur l'usage parentéral de la B.P.G., soit 6.6.24 injections administrées à 553 malades rhumatisants ayant été traités prophylactiquement durant une période de 10 à 24 mois, montre que le taux de réactions a été de 1,3 %; mais toutes ces réactions ont été bénignes et fugaces à l'exception d'une seule. Les auteurs ajoutent qu'il n'est pas recommandé d'administrer de la B.P.G. à des malades ayant présenté antérieurement une réaction allergique à la Pénicilline. Chez de pareils malades, il est préférable d'utiliser la sulfadiazine ou d'autres antibiotiques.

REACTIONS A LA BENZATHINE PENICILLINE G. DANS UNE ETUDE PORTANT SUR LA PROPHYLAXIE DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU CHEZ LES AUTRES.

Dans cette étude faite par IRENE HSU et JOHN M. EVANS, une injection intramusculaire fut faite tous les mois durant plusieurs années à un groupe

d'adultes atteints de R.A.A. en guise de prophylaxie. Ce groupe se composait de 32 personnes dont l'âge allait de 20 à 54 ans (5 au dessus de trente ans, deux de quarante ans, deux au dessus de 50 ans). Le nombre total de mois de prophylaxie était de 468, et la moyenne des mois était de 14.

7 malades recevaient leur prophylaxie depuis plus de deux ans, 16 depuis un an ou plus, 6 depuis moins d'un an et enfin trois recevaient une prophylaxie irrégulière après les premiers mois.

La plupart des malades avaient déjà reçu auparavant de la Pénicilline sous une forme ou une autre, sans avoir manifesté de réactions allergiques; La majorité d'entre eux n'avait pas d'antécédents personnels ou familiaux d'allergie.

La B.P.G. fût administrée en intramusculaires toutes les 4 semaines à la dose de 1.200.000 Unités. Une réaction allergique se développa dans 6 cas sur 32, soit 18,6 % , deux de ces six cas présentèrent une éruption prurigineuse qui apparut respectivement à la quatrième et à la dizième injection. Chez la troisième personne on vit se développer une éruption et un oedème des lèvres après une injection de Pénicilline ordinaire. Cette personne avait reçu de la B.P.G. durant un an sans aucune réaction; elle fut perdue de vue et ne reçut donc pas ses injections durant deux mois. Quand elle revint, une injection acqueuse de Pénicilline lui fût administrée qui causa l'éruption. Chez les deux personnes restantes, une maladie du sérum se développa. Chez l'une d'entre elles, la réaction apparut à la première injection, elle fut sévère et nécessita une thérapeutique cortisonique. Chez la seconde personne, la réaction se développa après la seconde injection; la sixième mourut d'anaphylaxie, voici son obsernation :

- Il s'agit d'une femme de 54 ans ayant été hospitalisée un grand nombre de fois pour insuffisance cardiaque. Elle avait une cardiopathie rhumatismale avec cardiomégalie dûe à une insuffisance aortique doublée d'une sténose. Toutefois, un régime et un traitement médical stricts ayant été bien suivis, elle pût s'occuper d'enfants comme assistante sociale. En mai 1955 un prélèvement de gorge systématique mit en évidence un streptocoque Béta Hémolytique et il fut décidé d'entreprendre chez cette malade un traitement prophylactique de son rhumatisme à base d'Erythromycine. Mais des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des épisodes diarrhéiques firent abandonner ce traitement au profit de la B.P.G. en injections intramusculaires à partir de Juin 1955.

On ne pût retrouver aucun antécédent personnel ou familial allergique chez cette malade, mais de nombreuses injections de Pénicilline Procaine lui furent administrées par le passé sans d'ailleurs aucune réaction. Tout en recevant régulièrement ses injections de B.P.G., la malade continuait sa vie professionnelle excepté une période de 4 semaines en Avril 1956 où elle fut hospitalisée pour fièvre accompagnée de frissons. Tous les examens pratiqués alors pour mettre en évidence une greffe oslérienne furent vains.

Un traitement antibiotique à base de Pénicilline-Streptomycine et plus tard de Ritocetine se montra inefficace. Il fut décidé que la malade faisait une rechute de sa maladie rhumatismale et on lui administra du salicylate.

La malade guérit et reprit son activité au moins de Mai 1956. Le traitement par la B.P.G. fût repris sans que la malade se plaignit de ces injections. En Décembre 1956, l'injection mensuelle fut faite à la fesse droite, quelques minutes plus tard, la malade se plaignit soudainement de vertiges, devint très pâle, puis se cyanosa et devint apnéique, mais les bruits du coeur étaient audibles. Une injection intraveineuse d'Adrénaline (0,5 ml.d'une solution à 1 pour mille) fut faite suivie d'inhalations d'oxygène; Une injection intracardiaque de Noradrénaline suivie d'une autre injection intraveineuse d'adrénaline se révélèrent sans effet. Un E.C.G. fut fait qui montrait des complexes bizarres idioventriculaires, suivis d'une fibrillation ventriculaire et finalement d'arrêt cardiaque. La malade était morte trois ou 4 minutes au maximum après le début de son collapsus.

L'examen anatomique montra un coeur qui pesait 750 grammes, les sigmoïdes aortiques étaient incontinentes et sténosées, calcifiées et distordues surtout au niveau des bords libres. La valvule mitrale était normale. Il n'y avait pas de thrombose intramural. Des coupes microscopiques du coeur ne révèlèrent aucun nodule d'ASCHOFF. Il n'y avait rien qui puisse suggérer un infarctus du myocarde récent ou ancien. Les artères pulmonaires furent examinées avec soin afin de retrouver une embolie, mais en vain. Il n'y avait pas d'oedème du larynx, de la trachée, des bronches ou des poumons.

Le foie était augmenté de volume et montrait des signes de congestion passive chronique. L'aorte et le cerveau ne montrèrent rien d'anormal. Malheureusement, du sang ne fut pas prélevé, pour la détermination des anticorps circulant anti-pénicilline.

En résumé, 32 adultes ayant présenté un R.A.A. furent traités à titre prophylactique par la B.P.G. pour des périodes allant de 1 à 27 mois. Six malades sur 36, soit 18,7% présentèrent des réactions allergiques à la B.P.G. Chez trois d'entre eux, on nota une éruption prurigineuse généralisée, chez deux, une maladie du sérum et une mourut d'anaphylaxie.

USAGE DE LA BENZATHINE PENICILLINE POUR LE CONTROLE DE LA FIEVRE RHUMATISMALE

Stollerman a effectué diverses expérimentations tendant à démontrer l'efficacité de la prophylaxie anti-streptococcique en utilisant divers antibiotiques tels que différentes formes de Pénicilline par voie buccale ou parentérale et sulfadiazine par voie buccale.

En ce qui conoerne la Pénicilline, les auteurs ont surtout utilisé les injections intramusculaires de Pénicilline Procaine et de B.P.G. à la dose mensuelle de 600.000 Unités à 1.200.000 unités. En ce qui concerne la B.P.G., cette dernière s'est avérée très efficace, cependant, l'injection de ce produit a été suivie de certaines manifestations secondaires. Elle a provoqué une réaction locale douloureuse beaucoup plus intense que celle se produisant après l'injection de Pénicilline Procaine. Une douleur locale et une tuméfaction se prolongeant de 1 à 3 jours sont d'incidence fréquente, mais on n'a observé aucun abcès. Occasionnellement, quand les injections étaient faites superficiellement (en particulier chez les obèses) l'infiltration du composé dans le tissu cellulaire sous-cutanée, provoquait la formation de nocules douloureux, pouvant persister plusieurs semaines. Une légère fièvre passagère peut accompagner la réaction locale. En général, ces réactions quoique ennuyeuses, n'ont pas été trop sévères. Par contre, les réactions allergiques présentent une certaine importance, mais il ne semble pas que la B.P.G. ait provoqué des troubles généraux plus graves et plus fréquents que ceux se produisant après la Pénicilline Procaïne.

Durant une période de trois ans, 6.624 injections intramusculaires de B.P.G. à 1.200.000 Unités ont été administrées à 553 sujets rhumatisants dont l'âge varie de 6 à 16 ans et pour une période comprise entre 10 et 24 mois. Six malades développèrent un urticaire généralisé qui dura de 1 à 4 jours. Chez ces mêmes malades, la poursuite du traitement avec le même médicament n'a provoqué aucune réaction. Un autre malade développa un oedème angioneurotique avec tuméfaction de plusieurs articulations; chez ce malade, malgré la disparition des symptômes quelques jours après, le traitement pénicillinique fût interrompu définitivement. Huit autres malades présentèrent

des éruptions non spécifiques passagères qui ne purent être définitivement attribuées à la Pénicilline. L'incidence des réactions qui indubitablement ont pû être attribuées à la Pénicilline ont été de 1;3 % du nombre total ayant reçu une moyenne de 12 injections consécutives.

Dans une autre série de 96 enfants ayant reçu au total 1.000 injections de B.P.G. durant une période de 14 mois, on nota deux réactions, mais malgré cela, le traitement fut continué.

Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée après des injections uniques de B.P.G. : Dans un groupe de 108 enfants souffrant de pharyngite streptococcique, ainsi que dans une autre groupe de 61 enfants où l'injection unique de B.P.G. a été administrée prophylactiquement pour prévenir les complications de la rougeole.

Dans une série de 257 adultes traités par une injection unique de B.P.G. à 600.000 ou 1.200.000 Unités, on a observé 6 malaises soit 2,3 %.

Des expérimentations portant sur un très grand nombre de malades ont été conduites par l'armée américaine, et on a déduit qu'il existait une relation entre l'allergie, la méthode d'administration et la dose administrée : Quand 500.000 unités étaient administrées par voie buccale journellement pendant 10 jours consécutifs l'incidence des réactions (urticaires, maladie du sérum) était de 1%. Par contre, l'injection parentérale d'une quantité similaire de Pénicilline Procaine provoqua des réactions de l'ordre de 2 à 5 %. A l'heure actuelle, on ne peut dire si l'administration prolongée portant sur plusieurs années d'injections mensuelles de B.P.G. a des enfants ou à des adolescents est susceptible de constituer un risque sérieux en ce qui concerne l'allergie pénicillinique.

Aucune complication grave n'a été observée par l'auteur durant les trois dernières années. Les manifestations latentes de l'allergie n'ont pas encore pû être décelées que ce soit par des tests cutanées à la Pénicilline, ou par la recherche de cellules L.E. chez les malades ayant reçu de la B.P.G. de façon continue durant 1 à 2 ans.

Si les études et expérimentations faites sur la B.P.G. tendent à prouver que le risque de toxicité grave est relativement réduit, cette drogue peut être considérée comme étant un excellent agent thérapeutique pour

le contrôle de la fièvre rhumatismale. Ceci est l'impression retirée par Stollerman de son expérience personnelle.

REACTIONS DANS LA PROPHYLAXIE DE MASSE DES INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES AU MOYEN DE LA BENZATHINE-PENICILLINE.

Cette étude a été entreprise par Werden E. Hockett et John R. Seal. pendant la période comprise entre le 21.11.55 et le 14.4.56. Une seule injection intramusculaires de B.P.G. à 600.000 Unités a été administrée à 19.561 recrues américaines. L'injection était administrée de façon routinière le quatrième jour après l'arrivée au camp. 373 recrues, soit 1,9 % ayant mentionné une réaction antérieure à la Pénicilline furent éliminées de cette étude.
Des 19.561 recrues ayant reçu 600.000 Unités de B.P.G. , 145, soit 0,74 % furent traitées pour certaines manifestations considérées comme une réaction allergique à la Pénicilline.

Chez 137 recrues sur les 145, on nota l'apparition des symptômes dans les 21 jours qui suivirent l'injection, mais la majorité furent notées entre le septième et le quatorzième jours. Trois de ces recrues, accusèrent de l'urticaire le jour même de l'injection, mais aucune réaction anaphylactique ne fut observée.

Un total de 110 réactions (0,56%) ont été considérées comme étant du type " maladie du sérum" et ceci à cause de l'apparition d'un oedème, de manifestations articulaires, ou des deux ensembles associés à de l'urticaire. Dans les autres 35 cas, on n'observa que de l'urticaire. Il a été possible de suivre 83 des 145 recrues pendant une période de 4 semaines ou plus après l'apparition des premiers symptomes : Chez 55 d'entre eux, soit 66 %, les symptômes d'allergie ont duré moins de 7 jours; par contre, chez 9 d'entre eux, soit 11 %, les symptômes persistèrent pendant plus de 21 jours, et chez 4, les réactions durèrent plus de 42 jours. Plusieurs de ces recrues avec réactions prolongées ont décrit ces dernières comme étant intermittentes et passagères. Le 3/4 des malades qui accusèrent des réactions, furent traités de façon ambulatoire par des antihistaminiques, le reliquat fut hospitalisé pour un ou plusieurs jours.

DISCUSSION : Le problème des réactions allergiques a été une préoccupation importante au début de ce programme prophylactique, étant donné que des expérimentations antérieures indiquaient un pourcentage plus élevé de réactions après l'administration intramusculaire de B.P.G. qu'après l'ingestion orale de Pénicilline. La proportion de 0,74 % observée avec la dose de 600.000 unités peut être rapprochée du taux de 0,86 % observé dans une expérimentation antérieure portant sur 2.913 recrues. Malgré le fait que le taux de réactions est environ deux fois celui de l'administration orale de Pénicilline pendant 10 jours à trois semaines, on peut déclarer qu'il est quand même négligeable. 76 % des réactions observées après l'injection de B.P.G. sont considérées comme une réaction du type maladie du sérum, manifestation rarement rencontrée après l'ingestion orale de Pénicilline. De plus, les réactions produites par la B.P.G. ont été beaucoup plus prolongées, certains malades présentant des réactions allergiques intermittentes. Cependant, en dépit du fait qu'un fort pourcentage de recrues se plaignit de douleurs locales et d'enflement au niveau de l'injection pendant un ou plusieurs jours, l'impression générale des médecins ayant participé à ce programme de prophylaxie est que les avantages distançent de loin les inconvénients, d'autant plus que les réactions n'ont jamais été graves, n'ont entraîné aucune incapacité, et ont été controlées complètement par les antihistaminiques.

UTILISATION DE LA BENZATHINE-PENICILLINE G. CHEZ LES PORTEURS DE STREPTOCOQUES BETA HEMOLYTIQUES DU GROUPE A.

BROOKS et ses collaborateurs, en comptant les 2.696 recrues qui reçurent une injection de B.P.G. à 600.000 Unités et le groupe additionnel de 217 hommes ayant reçu de la B.P.G. associés à la Pénicilline Procaïne, notèrent que 25 recrues, soit 0,86 % accusèrent des réactions considérées comme étant une allergie à la Pénicilline. 10 de ces hommes ont déclaré avoir reçu antérieurement de la Pénicilline sans avoir manifesté de réaction. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée, et ceux ayant présenté une réaction immédiate, le firent dans un délai de 48 heures. L'intervalle habituel entre l'injection et l'apparition des symptômes a été de une à 4 heures, sauf dans un cas où un urticaire des extrémités supérieures et inférieures apparût deux jours après l'injection. Des

réactions apparurent chez deux individus 5 jours après et ont été classées comme étant des réactions "retard". Huit des hommes furent hospitalisés totalisant 66 jours d'hôpital, mais trois y passèrent à eux seuls 49 jours. Une seule réaction grave a été observée avec de très forts doutes quant à son origine pénicillinique : il s'agit d'un cas se présentant à la consultation 25 jours après l'injection de B.P.G., et présentant une éruption généralisée, des frissons et se plaignant d'arthralgie. Il fut hospitalisé pendant 25 jours et l'on avança le diagnostic de R.A.A. Comme test thérapeutique, il reçut une injection complémentaire de Pénicilline avec exacerbation des signes et des symptômes. Un autre malade présenta une réaction purpurique généralisée qui apparut 48 heures après l'administration de la Pénicilline : la symptomatologie chez ce malade était limitée et il déclara se présenter à la consultation étant inquiet au sujet de l'apparition de lésions cutanées ; il ne fut pas hospitalisé et les divers troubles ou lésions disparurent une semaine après.

Malgré le fait que l'importance des réactions mineures ne doit pas être sous-estimée, leurs auteurs déclarent qu'aucune réaction grave n'a été observée. SEAL et ses collaborateurs ont prouvé que la prophylaxie par ingestion orale de Pénicilline s'accompagnait de réactions dans 6,3 % des cas, il résulte donc que le taux de réactions allergiques est légèrement supérieur avec la B.P.G. mais elle ne sont toutefois, ni plus graves ni plus prolongées.

REEVALUATION DES REACTIONS APRES USAGE DE PENICILLINE CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE MALADIES VENERIENNES.

La présente expérimentation faite par BROWN et collaborateurs porte sur 35.496 malades traités à la Pénicilline dont 25.650 dans des cliniques anti-vénériennes et 9.946 dans des cliniques se trouvant aux frontières du Mexique. Des réactions furent observées chez 255 malades, soit un pourcentage de 7,2 pour mille. Dans les cliniques anti-vénériennes, l'incidence des réactions a été de 9,7 pour mille.

L'urticaire a été la réaction la plus fréquente, et fût observée sans une proportion de 5,7 pour mille. L'anaphylaxie a été notée chez

27 malades, soit 1,1 pour mille. La maladie du sérum fût observée chez 11 malades. Dans les cliniques frontalières, l'indice des réactions a été inférieure à 1 pour mille et le principal symptôme a été une syncope pouvant être attribué aussi bien à "la peur de l'aiguille" qu'à la Pénicilline, aucune réaction anaphylactique n'a été observée. De tous ces malades, 50 seulement déclarèrent avoir subi un traitement pénicillinique un an auparavant. En général, le nombre des réactions fût proportionnel à la dose de Pénicilline utilisée ainsi qu'à la durée du traitement : Chez les malades reçevant 2.400.000 à 4.700.000 Unités de Pénicilline, le taux de réaction a été le double de celui observé chez ceux qui recevaient 1.200.000 unités.

Les drogues utilisées étaient : la suspension huileuse de Pénicilline Procaïne avec 2 % de Monostéarate d'Aluminium, et la Benzathine Pénicilline G., Toutes deux administrées par voie intramusculaire. Ceux deux préparations administrées soit séparément, soit en combinaison furent injectées à 94 % des malades faisant l'objet de cette étude ; 3,4 % ont été traités par une association de Pénicilline Procaine et de B.P.G. et 2,3 % reçurent des injections aqueuses de Pénicilline Procaine.

La forme de Pénicilline joua un rôle peu important dans le déclenchement des réactions : chez les malades reçevant 2.400.000 à 4.700.000 Unités, le taux le plus faible de réactions (3,9 pour mille) a été observé suite à la combinaison de P.A.M. et de B.P.G. Chez les malades ayant présenté un historique d'allergie à la Pénicilline, le taux de réaction a été de 117 pour mille. Chez 56 malades ayant une sensibilité à la Pénicilline, l'injection de l'antibiotique fut faite en même temps qu'un anti-histaminique ; cette précaution se révéla efficace dans tous les cas, sauf un. Par contre, chez 98 autres malades allergiques à la Pénicilline, 17 présentèrent des symptômes d'allergie, l'antihistaminique n'ayant pas été administré avec l'antibiotique.

Les auteurs déclarent que le taux des réactions est fonction de la race, du sexe et de l'âge : les réactions furent à peu près les mêmes chez les hommes et les femmes de race blanche, par contre, elles étaient beaucoup plus fréquentes chez les femmes de race noire que chez les hommes de la même race. Les blancs, hommes ou femmes présentèrent un taux de réactions plus

élevé que chez les noirs des deux sexes. L'âge a été un facteur assez difficile à apprécier, mais on peut dire que les réactions augmentèrent chez les personnes âgées.

L'anaphylaxie a été en général assez bénigne, sauf dans deux cas :

Cas N° 1 :

Trente à 45 secondes après l'injection, le malade se plaignit de frissons, il était couvert de sueur, légèrement cyanotique et nauséeux. La tension artérielle était à 7/0 centimètres de HG, mais trois minutes après une injection sous-cutanée de 15 gouttes d'épinéphrine et de 25 milligrammes de Benadryl, elle remonta à 14/8. Le malade quitta la clinique 45 minutes après en excellente forme.

CAS N° 2 :

Quelques secondes après l'injection, le malade s'évanouit : le pouls était imperceptible. On nota une légère amélioration après inhalation d'oxygène et une injection sous-cutanée d'une solution d'adrénaline. Il recut ensuite 100 milligrammes d'A.C.T.H. en intraveineux et 0,2 cc d'adrénaline en sous-cutanée. Après 20 minutes, la T.A. était à 12/8, et le pouls régulier à 70 par minute.

Les malades présentant des manifestations bénignes d'anaphylaxie accusèrent une association de trois des symptômes suivants : syncope, vertiges, transpiration profuse, frissons, asthénie, dyspnée, douleurs thoraciques, douleurs abdominales, nausées, vomissements, prurit, et oedème angioneurotique.

Il ne fût à déplorer aucun cas mortel au cours de l'expérimentation, mais une des cliniques anti-vénériennes rapporta un cas en Mars 1960 : c'est le seul cas de mort sur plus de 100.000 malades traités durant l'année. Voici son observation :

Il s'agit d'un noir âgé de 23 ans admis à la clinique le 16.3.60 avec le diagnostic de gonorrhée. Il avait été traité également pour une gonorrhée le 12.11.59 et à nouveau le 3.2.60 ; chaque fois avec une injection de B.P.G. à 1.200.000 Unités. Le 16.3.60 il reçut la même dose de B.P.G. : dans les minutes qui suivirent l'injection, il se sentit indisposé et nauséeux et tenta de vomir. Puis il se leva, déclarant se sentir mieux et commença à se rhabiller, à ce moment, il s'évanouit : son pouls et sa T.A. étaient imprenables, le malade demeurant inconscient. On lui administra d'urgence de l'adrénaline en intraveineux et en intramusculaire, et de l'oxygène en inhalation. Toutefois, le malade succomba quarante minutes après : aucune autopsie n'a pû être effectuée.

Les auteurs concluent : QU'IL EST DONC NECESSAIRE DE PREVOIR LORS DU TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE OU CURATIF PAR LA B.P.G., TOUTES LES DROGUES POUVANT ETRE UTILISEES POUR LE TRAITEMENT D'URGENCE DES CAS GRAVES D'ANAPHYLAXIE.

oOo

DIFFERENCE DES TAUX DE REACTIONS ENTRE LA PENICILLINE PAR VOIE BUCCALE ET LA PENICILLINE G. UTILISEE DANS LA PROPHYLAXIE DES INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES

La prophylaxie antistreptococcique fût instituée par un très grand nombre d'auteurs (Chancey, Morris, Conner, Catanzard, Chamovitz et Rammelkamp Jr). à l'aide d'une injection intramusculaire de B.P.G. à 1.200.000 Unités, soit par une injection de 600.000 Unités, soit par de la Pénicilline administrée oralement, chez des malades atteints de R.A.A. et d'infections streptococciques diverses.

- Chez 960 malades reçevant de la B.P.G. à 1.200.000 Unités, où on avait isolé chez 71 d'entre eux une infection à streptocoque, les analyses subséquentes furent négatives chez tous les malades.

- Chez 950 malades reçevant 600.000 unités de B.P.G., chez qui 69 d'entre eux présentèrent une infection streptococcique, trois se révélèrent encore porteurs de streptocoques malgré le traitement prophylactique.

- Chez 845 malades reçevant de la Pénicilline per os à la dose de 500.000 unités par jour, chez 71 d'entre eux présentant une infection streptococcique avant le début du traitement, on retrouva du streptocoque chez six d'entre eux après le traitement.

L'incidence de l'urticaire, de l'oedème angioneurotique, des symptomes articulaires, et des éruptions de la peau dans les 3 groupes fût la suivante :

- Chez ceux reçevant de la B.P.G. à 1.200.000 Unités :

  - 39 cas d'urticaire ou d'oedème angioneurotique = 4,06 %
  - symptômes articulaires sans oedème angioneurotique ni oedème 11 cas, soit 1,15 %.

- autres manifestations cutanées : 11 cas soit 1,15 %.

- Chez ceux reçevant de la B.P.G. à 600.000 Unités :

  - Urticaire ou oedème angioneurotique : 14 cas soit 1,47 %
  - Symptômes articulaires : 6 cas soit 0,63 %
  - Autres manifestations cutanées : 11 cas soit 1,16 %

- Chez ceux recevant de la Pénicilline par voie buccale :

  - 7 cas d'urticaire ou d'oedème angioneurotique soit 0,83 %
  - 2 cas de manifestations articulaires, soit 0,24 %
  - 11 cas de manifestations cutanées, soit 1,30 %

Chez 308 malades recevant uniquement du placebo, on observa deux cas d'urticaire.

Les lésions urticariennes apparurent tout de suite après l'institution du traitement prophylactique. Parmi les 60 malades présentant de l'urticaire, chez 14 d'entre eux, l'urticaire apparût la première semaine, chez 38, la seconde semaine, chez 5 la troisième semaine, et chez trois à la quatrième semaine. Tous ceux qui développèrent de l'urticaire à la quatrième semaine avaient reçu une dose de 1.200.000 Unités de B.P.G.

Du nombre total de 2.755 malades ayant reçu de la Pénicilline 14 développèrent des manifestations toxiques suffisamment graves pour être hospitalisés, parmi eux 11 avaient reçu 1.200.000 Unités de B.P.G. ; deux 600.000 et un seul avait été traité par la Pénicilline buccale. Par suite de la gravité des symptômes, huit des 14 malades reçurent de la cortisone ou de l'A.C.T.H.

Le diagnostic de réaction pénicillinique présente de nombreuses difficultés : une multitude d'éruptions cutanées, de manifestations articulaires ou autres symptômes sont supposés être causés par la Pénicilline, mais il n'existe aucun test spécifique confirmant cette hypothèse. Ce n'est que par comparaison avec des groupes témoins, que l'on peut déterminer la part revenant à la Pénicilline dans l'observation des réactions allergiques.

Les symptômes les plus communs attribués à la Pénicilline sont l'urticaire et l' "oedème angioneurotique" et comme uniquement deux cas furent

observés chez les malades recevant du placebo, on peut dire que les manifestations décrites peuvent être surement attribuées à la Pénicilline. Les manifestations articulaires non accompagnées d'urticaire présentent une étiologie difficilement explicable. Dans cette expérimentation les malades traités par placebo, présentèrent un pourcentage de douleurs articulaires supérieur à celui de ceux soumis au traitement prophylactique.

En ce qui concerne les éruptions cutanées, elles survinrent de façon presque similaire dans les trois groupes. Par contre, les témoins reçevant le placebo accusèrent un pourcentage supérieur. Donc, on ne peut considérer comme étant des incidents de l'allergie pénicillinique que l'urticaire et l'oedème angioneurotique. Les manifestations articulaires sont des réactions possibles à la Pénicilline, mais les manifestations cutanées ne peuvent être rattachées à elle.

En se basant sur les résultats obtenus, il est évident que les malades reçevant 1.200.000 Unités de B.P.G. présentent un taux de réactions supérieur aux autres. En outre, la dose de 600.000 Unités de B.P.G. provoque plus de réactions que la Pénicilline administrée par voie orale. Les pourcentages respectifs sont : 5,21 % ; 2,20 % et 1,07 %, soit un indice de 5 - 2 - 1.

Les résultats de la présente expérimentation concordent avec les observations cliniques et il apparaît que le pourcentage des réactions est en fonction directe de la dose totale et de la durée du traitement. Par contre, il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre l'incidence des réactions et l'administration antérieure de Pénicilline.

—

REACTIONS ANAPHYLACTIQUES - REACTIONS FATALES

REACTIONS ANAPHYLACTIQUES (RAPPORT DE DEUX CAS)

Grekin, Durnham et O'Brien rapportent 2 cas de réactions anaphylactiques.

1re Observation :

Une femme noire de 19 ans a été admise au centre de contrôle et de prévention de DURNHAM, le 16.4.53 ayant été en contact avec un homme présentant une gonorrhée. L'examen révéla une sécrétion vaginale purulente profuse. Elle reçut une injection intramusculaire de BICILLIN. Environ trois minutes après l'injection, elle se plaignit de faiblesses, de nausées et présenta un oedème oculaire. Elle vomit plusieurs fois et se plaignit aussi de vertiges. Elle reçut 100 milligrammes de pyribenzamine par voie buccale avant de perdre conscience Sa peau était froide, sa tension imprenable, et son pouls imperceptible, la respiration était profonde et rapide. On lui administra un 1/2 cc d'une solution à 1 pour mille d'épinéphrine par voie sous-cutanée. Les pulsations et la respiration s'améliorèrent après quelques minutes et elle reprit conscience quelques temps après ; deux heures après, elle se sentit mieux et pût regagner son domicile.

L'oedème angioneurotique oculaire disparût dans les 24 heures et aucune complication subséquente ne fût notée. Le 3 juin 1953, des tests cutanés avec la Pénicilline Potassium cristallisée, avec la suspension de Pénicilline Procaine dans l'huile contenant 2 % de Monostéarate d'Aluminium et avec la Bicilline donnèrent des réactions positives avec les 20 minutes. La malade fut alors questionnée au sujet d'une administration antérieure de Pénicilline et des réactions qui suivirent cette dernière. Elle se rappella alors que 4 ans auparavant elle avait reçu une injection de Pénicilline et avait éprouvé des nausées après cette dernière.

2e Observation :

Une femme noire de 53 ans, tabétique, fût examinée à la clinique sanitaire de CHICAGO, le 4.5.53. Elle reçut 2.400.000 Unités de Pénicilline Procaine G. en suspension huileuse et une dose semblable le 11 Mai. Le 14 Mai, elle revint à la consultation avec une réaction urticarienne typique et un oedème des deux lèvres ; elle présentait également un oedème de l'articulation radio-carpienne et du genou. La malade reçut un traitement antihistaminique, et le 18.5, l'éruption et les douleurs articulaires disparurent complètement. Cependant, étant donné que la malade souffrait d'une syphilis nerveuse, le médecin responsable jugea nécessaire de poursuivre le traitement. Il ordonna donc le traitement classique, changeant cependant le type de Pénicilline et elle reçut donc 3.000.000 d'unités de Bicilline. 2 minutes après l'injection, la malade se plaignit de faiblesse et de nausées, devint dyspnéique, sa tension qui était de 21,5/10 avant l'injection tomba à 15/10. Les pulsations étaient à 108 et la respiration très rapide. Elle reçut 25 milligrammes de pyribenzamine en intraveineux et 50 milligrammes en intramusculaire. La peau était froide, et les pupilles en mydriase. Elle reçut en outre 0,41 g d'aminophilline en intraveineux et une solution de caféine benzote de soude en sous-cutanée. 5 minutes après l'injection de l'aminophilline, la respiration était imperceptible. On institua alors la respiration artificielle et on pratiqua alors des inhalations d'oxygène. Les symptômes s'amendèrent et elle fût transférée à l'hôpital du Comté de COOK d'où elle sortit 5 heures après.

REACTION FATALE A LA BENZATHINE PENICILLINE

STEGMANN et SUKER rapportent trois réactions fatales chez des malades peu de temps après avoir reçu une injection de B.P.G. en guise de prophylaxie de leur R.A.A.

1re Observation :

Un garçon de 19 ans fût admis à l'hôpital pour défaillance cardiaque : il n'avait aucun antécédent particulier, c'était un athlète, n'avait aucune allergie, mais il admit avoir "attrapé froid à de nombreuses reprises" et n'avait pas été traité. A l'examen clinique, il apparut pâle, dyspnéique, sa tension était de 12/6, son pouls était à 96 et régulier On nota des ganglions dans la région cervicale et dans la région axillaire gauche. L'examen des poumons s'avéra normal, l'auscultation du coeur était celle d'un rétrécissement mitral. Le foie était palpable à deux centimètres au-dessous des fausses côtes et des hémorragies inguales furent notées. Il n'y avait point d'oedème périphérique. Excepté une vitesse de sédimentation à 24 m/ms à la première heure, les examens biologiques furent normaux. Des hémocultures s'avérèrent négatives ; un E.C.G. montra une hypertrophie ventriculaire droite et une onde P "mitrale" ; la radiographie révéla une silhouette mitrale typique avec une grosse oreillette gauche. Sa température fût prise plusieurs fois dans la journée et n'excéda jamais 37,2° C. A partir du neuvième jour d'hospitalisation, on lui permit de prendre des bains. De la procaine Pénicilline G. à la dose de 600.000 Unités lui fût injectée, deux fois

par jour du cinquième au huitième jour. A partir du neuvième jour, il reçut une seule injection de B.P.G. à 1.200.000 Unités à 11,15 H. Immédiatement après l'injection, le malade se leva du lit, fit quelques pas et tomba dans le collapsus. On essaya la réanimation cardiaque durant une heure et 50 minutes, mais en vain.

A l'autopsie, le coeur pesait 485 grammes et avait une forme globuleuse. La valve tricuspide mesurait 9,8 cm, le long de son bord libre, la valve mitrale 4,3 cm et la sigmoïde aortique 5,8 cm. Les sigmoïdes pulmonaires étaient normales ; les cordages et les piliers de la mitrale étaient raccourcis et hypertrophiés. Il n'y avait pas de soudure des commissures ; les poumons étaient congestionnés ; le foie pesait 1.595 grammes et était nodulaire ; larate 230 grammes, le cerveau 1.390 grammes.

Un test de COOMBS direct fût négatif.

Le diagnostic final fût : pancardite rhumatismale avec lésions mitrale, aortique et tricuspidienne, avec choc anaphylactique.

2e Observation :

Un homme de 49 ans était sous traitement depuis Mars 1953 pour un rhumatisme articulaire aigu. En Avril 1954 une commissurotomie aortique fût pratiquée, et il n'y eut pas de complications post-opératoires. En Février 1959, on commença à lui faire de l'Extencilline à la dose de 1.200.000 Unités. En Novembre, on lui fit une injection de B.P.G. à 1.200.000 Unités, il sortit de l'hôpital, marcha environ 100 mètres et s'effondra. Quand il fût amené à l'hôpital, il était mort.

A l'autopsie, le coeur pesait 710 grammes et présentait une péricardite fibreuse, une soudure des commissures, un raccourcissement des cordages, et une hypertrophie du muscle papillaire. Les sigmoïdes aortiques étaient complètement calcifiés. Les coronaires étaient en parti athéroscléreuses, les poumons étaient congestionnés et le foie pesait 2.075 grammes.

Le diagnostic fût : Congestion passive chronique des poumons et choc anaphylactique.

3e Observation :

Une femme qui avait eu un R.A.A. à l'âge de 7 ans, et qui avait fait une hémiplégie gauche à l'âge de 14 ans a été vue pour la première fois à l'âge de 31 ans pour insuffisance cardiaque. Dans les années qui suivirent elle fût admise à l'hôpital de nombreuses fois pour insuffisance cardiaque également. Au cours d'une de ces admissions en Novembre 1950, une hémoculture révéla un streptocoque Alpha, et on lui administra durant 7 semaines de la B.P.G. En 1955, on lui donna de la B.P.G. à 1.200.000 Unités à titre prophylactique. En Juillet 1957, quelques minutes après une injection de B.P.G. elle présenta un choc avec convulsions, elle fût hospitalisée et guérit rapidement sans

manifester aucun signe de la maladie du sérum. Les injections de B.P.G. furent arrêtées. En Novembre 1959, on lui donna une B.P.G. à 1.200.000 Unités et 2 cc de Mercaptomérine en deux injections séparées ; quelques minutes après elle mourait.

L'autopsie ne fut pas autorisée.

COMMENTAIRE :

Un essai pour établir une relation de cause à effet entre l'administration d'un produit et une réaction secondaire doit prendre en considération de nombreux facteurs tels que le volume de la dose, les contacts antérieurs avec ce même produit, la voie et la durée de l'administration, et entre autres, l'âge du malade.

Alors que dans ces trois cas, il apparaît une relation directe entre les injections de B.P.G. et la mort subite, il est quand même difficile d'expliquer pourquoi la mort s'est produite à ce moment particulier étant donné les injections antérieures fréquentes reçues par ces malades avant la réaction fatale. La durée des injections dans ces cas, ne semble pas avoir joué un rôle. STOLLERMAN dans une expérimentation portant sur 6.624 injections de B.P.G. pour des périodes allant de 10 à 21 mois administrées à 553 malades, n'a rapporté aucun cas fatal.

L'incidence des réactions allergiques à la B.P.G. et à d'autres formes de Pénicilline est difficile à établir : en effet, dans une expérimentation, on nota un taux de 0,2 % de réactions pénicilliniques chez des malades reçevant des placebos. Il est encore plus difficile de déterminer l'incidence des réactions fatales étant donné que quelques malades peuvent présenter une réaction "retardée" après avoir quitté l'hôpital ou le cabinet du médecin. Les 13 cas rapportés par ROBERTS et qui comprennent ces 3 observations représentent de façon plus que probable l'incidence des réactions fatales suivant l'administration de la drogue.

Une diathèse allergique, ou un historique de réaction antérieure à la Pénicilline représentent une contre-indication définitive à son usage. Cependant, de ces 13 cas mortels, on n'a retrouvé une allusion à une allergie pénicillinique que dans 4 cas. Dans la troisième observation, l'épisode convulsif survenant après l'injection de B.P.G. peut être considéré comme une réaction allergique. Toutefois, les injections subséquentes

de B.P.G. n'ont pas été suivies de convulsions et ce, jusqu'à l'épisode fatal deux ans après. Jusqu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune méthode satisfaisante pouvant amener à prédire quant et à quelle dose de Pénicilline, on suscitera une réponse allergique.

Une cause assez rare de mort subite associée à l'administration de Pénicilline est la réaction de HERXHEIMER. Cependant, cette réaction ne peut être même de loin mise en cause dans ces trois observations.

En déterminant les réactions dues à une drogue, il est important d'établir si une autre médication n'a pas été administrée avant, après ou en même temps que le produit incriminé. Ceci est particulièrement intéressant si deux drogues ont été administrées les deux étant susceptibles de provoquer des réactions secondaires. Un des malades, celui de l'observation 3, reçut deux C.C. de Mercaptomérine en intramusculaire une minute après l'injection de la B.P.G. Alors qu'il est possible d'obtenir une réaction très sévère après l'injection intraveineuse de ce sel de mercure, il est à noter que ce malade a reçu antérieurement plusieurs injections similaires sans aucune réaction ; malgré celà, on doit envisager ce facteur surajouté comme une cause probable de la réaction mortelle.

En cas de mort subite, peu de temps après l'administration d'un médicament, l'état physiologique du malade doit être pris en considération. Les auteurs croient comme étant très significatif le fait que tous les malades présentaient une cardiomégalie et un historique de décompensation cardiaque : dans une expérimentation, 91 % des malades décédant subitement, présentaient une affection cardiovasculaire apparente.

La mort a été aussi considérée comme une complication rare d'arythmie sévère produite par des conditions extra-cardiaques. Il est donc concevable chez des cardiaques, une mort due à un stress non spécifique a pû être par erreur attribuée à l'administration du produit à cet instant précis.

oOo

PERICARDITE AIGUE - MYOCARDITE APRES INJECTION DE BENZATHINE PENICILLINE G.

Péricardite aiguë et éosinophilie :

Cette observation concernant une péricardite aiguë avec éosinophilie a été rapportée par SCHOENWETTER et SILBER.

Le malade âgé de 50 ans se portait fort bien six jours avant l'admission à l'hôpital, à ce moment il présente un état grippal avec myalgie généralisée. L'historique de ce malade révèle une réaction urticarienne à la Pénicilline qui se serait produite antérieurement. Le lendemain, il fût examiné par un médecin qui lui administra une injection intramusculaire contenant 300.000 unités de Benzathine Pénicilline G. et 300.000 Unités de Pénicilline Procaine en suspension aqueuse. Le jour suivant, il présenté une réaction urticarienne sévère et fut traité par le CORTANCYL et par des antihistaminiques. Par suite de l'intensité de l'asthénie, il fut admis à l'hôpital 4 jours plus tard.

L'examen clinique montre un malade présentant une affection aiguë avec fièvre à 39,6°C, 106 pulsations par minute, rythme respiratoire 20 par minute et tension artérielle 9,2/8. L'examen thoracique révèle une matité bilatérale à la percussion des 2 champs pulmonaires, des râles crépitants à l'auscultation des deux bases, et une ère de matité cardiaque élargie. L'examen de l'abdomen révèle une hépato-mégalie. La pression veineuse est de 25 cm d'eau et le temps de circulation est de 35 secondes. Les altérations électrocardiographiques sont importantes et montrent les signes d'une péricardite aiguë : ST sus-dénivellée de V_2 à V_6 ainsi qu'un microvoltage des complexes ventriculaires en V_5 et V_6. Une radio pulmonaire montre des infiltrations bilatérales aux bases.

La formule leucocytaire révèle 51 % de polynucléaires neutrophiles 23 % de lyphocytes et 25 % d'éosinophiles. Deux prélèvements pour rechercher des cellules L.E. furent négatifs. Le taux de prothrombine était normal, les protéines totales atteignaient 58 grammes par litre avec 30 grammes par litre d'albumine et 28 grammes par litre de globuline. Les réactions spécifiques syphilitiques s'avèrèrent négatives, quatre hémocultures de même qu'un prélèvement de gorge durent négatifs ainsi que la recherche

d'amibes dans les selles. Le malade reçut de la Digitaline ainsi que du Chloramphénicol et de l'Erythromycine. La température et le taux des globules blancs demeurèrent élevés avec un pourcentage d'éosinophiles qui atteignit 94 % au dixième jour de l'hospitalisation. Tous les examens de fixation du complément demeurèrent négatifs. Une ponction pleurale gauche fut effectuée le cinquième jour et ramena 400 cc de liquide hémorragique, on ne pût retrouver ni champignons, ni bactéries ou cellules néoplasiques. Le septième jour de l'hospitalisation, une ponction péricardique ramène 50 c.c. de liquide jaune et trouble qui s'avère être dépourvu de germes et de cellules néoplasiques. Après les ponctions pleurales et péricardiques, on nota une amélioration progressive, la température revint à la normale, et tous les antibiotiques furent interrompus le quinzième jour. L'E.C.G. montra un rythme sinusal avec un espace P-R allongé ; l'E.C.G. effectué le 25 e jour montre un rythme sinusal et des signes de péricardite subaigue stabilisée ; les radios thoraciques s'avèrent normales. Le malade a été ré-admis à l'hôpital trois jours après pour une thrombophlébite aiguë de la jambe gauche et fut mis aux anticoagulants. Les radios pulmonaires et l'E.C.G. demeurèrent inchangés et la formule leucocytaire s'avère normale sans éosinophilie.

Le péricarde est une des structures anatomiques au niveau de laquelle des réactions allergiques peuvent se manifester. C'est ainsi que la péricardite aiguë faisant partie du syndrome de la maladie du sérum a été attribuée aux antitoxines tétaniques et diphtériques ainsi qu'à d'autres antigènes. La péricardite allergique est une des caractéristiques de l'urticaire géant ; elle peut aussi survenir après l'administration d'autres drogues, telles que : Chlorhydrate d'hydralazine, phénylbutazone, Streptomycine, Tétracycline, Méthyl thiourayl. Toutefois, les auteurs ne peuvent affirmer que les mécanismes de l'hyperallergie causée par ces médicaments sont les mêmes que ceux causés par la maladie du sérum.

Malgré une abondante littérature sur les réactions secondaires à la Pénicilline, les observations concernant les péricardites provoquées par cette dernière sont rares. Le degré extrême d'éosinophilie passagère observé dans ce cas, est une caractéristique qui n'est pas habituelle, mais qui peut se produire au cours de l'allergie pénicillinique.

En général, l'éosinophilie accompagnant une cardiopathie est peu commune et est observée uniquement en cas d'endocardite fibro-plastique.

ATTEINTE DU MYOCARDE APRES UNE REACTION DUE A LA PENICILLINE.

L'atteinte du coeur dans une réaction allergique généralisée a été démontrée cliniquement, à l'autopsie, et expérimentalement chez l'animal dans bien des cas isolés au cours des trois dernières décades. HADEN et LANGSJOEN rapportent un cas où après une réaction à la Pénicilline, l'E.C.G. se modifie sans qu'il y ait eu hypoxie ou complète perte de connaissance.

Un jeune homme de 19 ans reçut 600.000 Unités de Benzathine Pénicilline G. et 600.000 Unités de Pénicilline Procaine pour une angine le jour de son admission dans un hôpital. Il n'avait pas d'antécédent allergique à la Pénicilline. Peu de temps après l'injection, il se sentit faible et se plaignit de vertige. Il fut mis au lit et 15 minutes plus tard, sa tension était de 7 à 8 cm de Hg et ses pulsations à 40 par minute. On lui donna 50 milligrammes en intramusculaire de Diphenhydramine et 50 milligrammes en intraveineux ; 800.000 unités de Pénicillinase en intraveineux ; 0,5 cc d'une solution au 1/1.000 d'épinéphrine en sous-cutanée, de l'oxygène et fut admis à l'hôpital d'El paso.

L'examen clinique révéla une tension à 12/5 ; pouls à 88, le malade ne parut pas en très mauvaise condition, l'auscultation montra au coeur un léger souffle mésosystolique ne se propageant pas dans l'aisselle. Son visage était légèrement bouffi, mais aucune éruption urticarienne ne fut notée. L'E.C.G. révéla une bradycardie, une onde T inversée en aVF et de V_2 à V_6 ainsi qu'une onde T positive en a VR. Un prélèvement de gorge s'avéra négatif ; la numération formule sanguine montrait : 12.000 leucocytes dont 90 % de polynucléaires neutrophiles 6 % de lymphocytes, 2 % de monocytes et 2 % d'éosinophiles. La V.S. était de 23 m/ms à la première heure, l'hématocrite à 42 %, le culot urinaire était normal, et les réactions de floculation syphilitiques négatives.

Peu de temps après l'admission, une bradycardie à 36 par minute se développa à nouveau, on lui donna de l'Isoprotérénol en sublinguale afin de maintenir son pouls au-dessus de 40 par minute. Après 10 jours d'hospitalisation son pouls se maintenait entre 50 et 60 minutes ; il fut également traité par 40 unités d'A.C.T.H. dans un litre de sérum glucosé à 5 % par jour durant deux jours. Il lui fut donné ensuite 60 milligrammes de Cortancyl tous les jours, dose qui fut diminuée progressivement en trois semaines. Il demeura asthénique et se plaignit de vertiges durant les cinq premiers jours de l'hospitalisation et demeura au lit. Après 5 jours, il ne se plaignait que de vertiges quand il passait de la position couché à la position debout. Au bout de 10 jours, il ne présentait plus aucun symptôme. Le onzième jour, son E.C.G. était normal excepté une onde T inversée en a VF. Quatre semaines plus tard, l'E.C.G. était dans les limites de la normale ; 6 semaines après il l'était tout à fait.

Les auteurs concluent qu'il leur était permis de penser que les épisodes syncopaux, que la bradycardie, que les anormalités de l'E.C.G. étaient sans nul doute dus à une hypersensibilité à la Pénicilline.

oOo

ACCIDENT MEDULLAIRE PAR INJECTION INTRAFESSIERE DE BENZATHINE PENICILLINE G.

L'injection intramusculaire fessière est un geste bien banal et bien inoffensif. Il n'en demeure pas moins qu'elle doit être effectuée suivant des règles très précises. Leur négligence peut être à l'origine d'accidents dont les paralysies sciatiques sont les plus fréquentes. Mais d'autres complications beaucoup plus graves peuvent survenir, c'est ainsi que COLLOMB, PHILIPPE, COURSON et SECK rapportent deux observations d'accidents médullaires, l'une provoquée par l'injection de BENZATHINE PENICILLINE G. l'autre par une injection intramusculaire de QUINOFORM . Nous ne décrirons que celle causée par la B.P.G.

G... AMADOU, africain de 42 ans, se plaignant de fatigue et de douleurs diverses, consulte à M'Bour en Novembre 1961. Considéré comme syphilitique, il lui est prescrit un traitement par l'Extencilline en injections intramusculaires.

Le 23 Novembre, la première injection est effectuée dans la fesse gauche. Elle provoque sur le champ une violente douleur en hémi-ceinture gauche, bas située irradiant dans le membre inférieur. Cette douleur s'atténue assez vite et le sujet se dispose à rentrer chez lui à pied. Mais, après avoir parcouru une dizaine de mètres, il doit s'asseoir en raison de l'apparition soudaine d'une faiblesse des membres inférieurs qui devient en quelques minutes, une impotence totale.

Le lendemain, la paraplégie se complique de troubles sphinctériens : rétention d'urine, incontinence ano-rectale.

Deux jours après l'injection, apparaissent plusieurs escarres au niveau des fesses, du scrotum et du gland. Elles vont s'étendre considérablement au cours des deux semaines suivantes, pendant lesquelles, le malade ne reçoit aucun soin.

Le 7 décembre 1961, jour de l'hospitalisation, ce malade est en très mauvais état général ; la maigreur confine à la cachexie.

L'examen neurologique objective une paraplégie flasque sensitivo-motrice légèrement asymétrique, dont la limite supérieure se situe au niveau des premiers segments lombaires. L'impotence motrice est absolue au membre inférieur gauche. A droite, le quadriceps a conservé une certaine force. Le tonus musculaire est diminué aux deux membres inférieurs, le réflexe rotulien droit est faible, mais obtenu ; le rotulien gauche et les deux achilléens sont abolis ; la recherche du médio-pubien entraîne une discrète réponse supérieure. Les réflexes cutanés plantaires, crémastériens et cutanés abdominaux ne sont pas obtenus.

Les sensibilités sont abolies à tous les modes au membre inférieur gauche jusqu'à un niveau assez précis situé au pli de l'aine. Du côté droit, l'atteite sensitive est incomplète, les sensibilités profondes notamment sont indemnes. Au niveau de la région périnéale, l'anesthésie est totale. Malgré cette atteinte importante des sensibilités objectives, il existe des douleurs comparées à des brulures intéressant surtout la jambe et le pied gauches.

Les troubles sphinctériens sont intenses : rétention d'urine nécessitant une sonde à demeure, et constipation opiniâtre. Les troubles trophiques sont particulièrement graves : la fonte musculaire est généralisée, mais surtout il existe d'énormes escarres intéressant les régions sacrées et fessières, le scrotum, le fourreau et le gland.

L'examen du tronc, des membres supérieurs et du segment céphalique ne révèlent rien d'anormal. L'examen du système vasculaire décèle quelques anomalies discrètes au niveau des membres inférieurs : les fémorales battent bien, par contre, les pouls poplités, tibio postérieurs et pédieux sont à peine perceptibles. L'indice oscillométrique est inférieur à 2 aux deux jambes, cependant, il n'existe pas de trouble trophique. La tension artérielle est à 12/8.

Examens complémentaires : Le L.C.R. est normal : 0,5 cellule par mm/cube, 0,30 g d'albumine par litre l'épreuve de QUECKENSTEDT-STOOKEY montre l'absence de blocage. Les radiographies du rachis et du bassin ne montrent pas d'anomalie, une myélographie lipiodolée est également normale. Il existe des signes biologiques de néphrite : protéinurie à 5 grammes par litre, hématies et cylindres dans les urines, azotémie à 0,85 g par litre.

Evolution : malgré l'intensité des désordres moteurs sensitifs et trophiques au moment de l'hospitalisation, une récupération très satisfaisante est obtenue après deux mois de soins et de mécanothérapie. La cicatrisation des escarres est à peu près complète. La marche est possible avec l'aide d'une canne. Le malade urine seul. Les sensibilités ont été partiellement récupérées, mais les réflexes restent abolis. L'amyotrophie et l'amaigrissement sont encore importants et il persiste des douleurs au niveau de la fesse et de la hanche gauches.

Cette observation est assez exceptionnelle si l'on en juge par le petit nombre de cas rapportés dans la littérature. En 1957, MOUREN et

HECKENROTH n'en trouvent que quatre dont deux personnels. Mais ils signalent que plusieurs médecins leur ont dit avoir vu des cas analogues.

L'observation rapportée ici est très semblable à celles rapportées par MOUREN et HECKENROTH. On peut y distinguer deux syndromes : un syndrome neurologique fait d'une paraplégie flasque d'installation brutale, mais le L.C.R. est ici normal, alors que les deux malades étudiés par MOUREN présentaient une dissociation albumino-cytologique. Et un syndrome vasculaire caractérisé par la disparition ou la diminution des pouls artériels et de l'indice oscillométrique aux membres inférieurs. L'extrême précocité et la topographie particulière des escarres atteignant le scrotum, le fourreau et le gland sont la conséquence d'une ischémie régionale. Ces signes ne sont en effet jamais observés au cours d'une paraplégie d'une autre nature. Si elle se complique d'un retentissement vasculaire, il est toujours relativement tardif.

A côté de ces deux syndromes, MOUREN et HECKENROTH placent des signes fessiers : larges placards purpuriques des téguments, induration profonde, douloureuses des éléments cellulo-musculaires de la fesse. Ils ont peut être existé dans cette observation, mais au stade tardif où les auteurs ont vu ce malade, une escarre géante occupait toute la région.

La brutalité du début, la nature des signes associés au syndrome neurologique, traduisent de toute évidence l'origine vasculaire de ces accidents. Il est peu probable qu'il s'agisse d'une thrombose veineuse, encore que, au cours des paraplégies provoquées par l'éphocaine, on ait découvert des thrombophlébites à l'origine de foyers nécrotiques médullaires. En fait, seule une atteinte artérielle peut d'après les auteurs expliquer à la fois la myélomalacie et le syndrome vasculaire. Il s'agit probablement d'injection accidentelle du produit dans une artère de la fesse et, dans cette observation, les auteurs se demandent s'il ne s'agirait pas de l'artère fessière elle-même. En effet, HECKENROTH dans sa thèse, a rassemblé des observations cliniques et expérimentales d'injections dans l'artère fessière : on y trouve des lésions escharrotiques absolument analogues par leur topographie à celles rencontrées chez leurs malades.

Quant à la lésion médullaire, elle doit s'expliquer par un spasme artériel régional intense suivant l'embolie artérielle fessière et intéressant les artères médullaires.

Cette conception d'après les auteurs comporte les incidences thérapeutiques suivantes : si l'on voit un tel accident à un stade précoce, la novocainisation intensive par perfusion veineuse associée à des infiltrations du sympathique lombaire peut être efficace.

oOo

ACCIDENT HEMORRAGIQUE ET NECROTIQUE LOCO-REGIONAL A LA SUITE D'UNE INJECTION DE BENZATHINE PENICILLINE G.

La complication observée par le Professeur JULIEN MARIE et Messieurs LEVEQUE et DEBAUCHEZ et BANJEMANN concerne un accident hémorragique et nécrotique loco-régional à la suite d'une injection de BENZATHINE PENICILLINE G. dont voici l'observation.

L'enfant GILLES C... âgé de 12 ans, a fait en Mars 1962 une crise de R.A.A. qui n'a pas laissé apparemment de séquelles cardiaques. Depuis, il suit régulièrement un traitement prophylactique comportant une injection de 1.200.000 Unités de B.P.G. tous les 28 jours. Il reçoit ainsi sans incident huit injections et le 9 mars 1963, vers 10 heures la neuvième injection est faite dans son dispensaire habituel au niveau du quadrant supéro-externe de la fesse gauche. Dans les 5 minutes qui suivent apparaissent un placard violacé autour du point de piqûre en même temps qu'une violente douleur irradiant vers la cuisse. L'enfant est alors adressé d'urgence dans le service du Professeur Julien Marie. A son arrivée 20 minutes plus tard, il est très pâle ; la douleur entraîne une impotence complète du membre inférieur gauche ; on note l'existence de larges ecchymoses de la fesse gauche qui est tendue, tuméfiée et atrocement douloureuse à la palpation. Il existe également des ecchymoses moins importantes sur la cuisse, la jambe, les orteils, la région périnéale, le scrotum et la verge. Le pouls pédieux est bien perçu des deux côtés, la T.A. est à 13/8, la température à 36°C. l'abdomen est souple. Le lendemain, à 3 heures du matin, l'état s'aggrave brusquement : le pouls s'accélère, la tension artérielle maxima tombe de 13 à 10 et 15 heures après l'accident, une hémorragie intestinale de sang rouge modéremment abondante, apparaît en même temps qu'une douleur abdominale excerbée par la palpation, mais sans contracture de la paroi. Dans la crainte d'une complication chirurgicale ; perforation intestinale ou hémo-péritoine, les examens cliniques et radiologiques de l'abdomen sont renouvelés à intervalles rapprochés. L'hémogramme donne un chiffre de 5.200.000 hématies, témoignant d'une hémoconcentration vraisemblable. Sous l'effet d'un traitement symptomatique, l'état de l'enfant s'améliore rapidement : la T.A. remonte, le pouls se ralentit, la douleur abdominale s'estompe.

Pendant la journée du 10 Mars, les signes abdominaux bien que moins préoccupants, restent au premier plan. L'abdomen est encore douloureux à la palpation surtout dans la fosse iliaque gauche où est apparue une ecchymose. La rectorragie est toujours présente peu abondante mais continue et le sphincter anal se révèle incontinent. La douleur spontanée au niveau de la fesse et du membre inférieur gauche a disparu, mais elle est réveillée car les tentatives de mobilisation ou le moindre contact. L'enfant repose sur le côté droit, la fesse gauche est toujours augmentée de volume, douloureuse avec, à la palpation, une sensation d'infiltration qui s'étend vers la cuisse ; l'ecchymose qui la recouvre déborde sur la région périnéale, le scrotum et la verge. Les ecchymoses persistent sur le genou, le pied et les orteils gauches. Il n'y a pas de modification de la chaleur locale, les artères sont normalement battantes, l'examen général est normal, la température est à 38°C. Un nouvel hémogramme donne les résultats suivants : hématies : 4.500.000; leucocytes : 19.200 dont 84 % de polynucléaires neutrophiles, 12 % de lymphocytes, 4 % de monocytes, 160.000 plaquettes. Le sédiment urinaire montre simplement la présence de rares hématies, de rares leucocytes et quelques cellules épithéliales.

Un traitement par trente milligrammes de delta cortisone et un gramme de Tétracycline est institué. La rectorragie accompagnée de diarrhées et l'incontinence du sphincter anal vont persister trois semaines environ avant de disparaître complètement. Une rectoscopie faite immédiatement après la régression de ces troubles, montre sur une hauteur de 15 centimètres une muqueuse extrêmement inflammatoire avec de larges ulcérations dont l'une, d'environ 15 m/ms de diamètre est assez profonde, bourgeonnante, en voie de cicatrisation : entre les ulcérations, la muqueuse est très congestive, saignante au contact, donnant parfois l'aspect d'une recto-colite hémorragique.

Les ecchymoses cutanées de la jambe et du pied gauches ainsi que de la région périnéo-scrotale disparaissent en quelques jours sans laisser de traces. L'infiltration hémorragique de la région fessière régresse plus lentement et huit jours plus tard seulement, la fesse reprend un volume subnormal et redevient indolente à la palpation. Un aspect cicatriciel se constitue progressivement à son niveau ; la peau devient atrophique, déprimée et prend une teinte lilas répartie en plaques irrégulières dans la zone initialement couverte par l'ecchymose.

Dès que l'enfant peut à nouveau marcher, c'est à dire environ 4 semaines après l'injection, l'examen révèle au niveau du membre inférieur gauche l'existence d'un syndrome neurologique caractérisé par les éléments suivants :

- Une amyotrophie de la région fessière ;

- Un déficit musculaire prédominant au niveau des fessiers, surtout du petit, mais intéressant également le biceps fémoral, le triceps et l'extenseur commun des orteils ;

- Une abolition du réflexe achiléen ;

- Une hypoesthésie tactile dans le territoire des 3 dernières racines lombaires ;

- Des altérations de l'électro-myogramme au niveau du gland et du moyen fessier, du biceps crural, caractérisés par un tracé de type intermédiaire avec quelques grands potentiels polyphasiques dont il est difficile de tirer argument en faveur d'une atteinte neurogène par ischémie ou au contraire de lésions musculaires directes.

Cette atteinte musculaire retentit sur la statistique : Il existe en effet une attitude scoliotique du rachis lombaire et une claudication à la marche.

Une rééducation musculaire est entreprise et l'enfant est rendu à sa famille. Auparavant, le relais de la prophylaxie anti-rhumatismale par l'Extencilline a été assuré sans incident par la Pénicilline V par voie orale. L'enfant est revu 31/2 mois après le début des troubles, l'amyotrophie des fessiers a considérablement regressé, la diminution de la force musculaire est beaucoup plus discrète ; au niveau de la fesse gauche, il existe une cicatrice autour du point d'injection où la peau est atrophique, déprimée et dépigmentée.

Après une étude aussi complète que possible de la littérature, nous avons retrouvé trois observations comparables à celle du Professeur JULIEN MARIE dont deux ont été rapportées par G. CAU et J. FAURE.

1re Observation :

Marie-Noëlle G... a présenté à l'âge de trois ans une poussée de rhumatisme articulaire aiguë avec atteinte valvulaire ; un traitement de Pénicilline est poursuivi ultérieurement pour éviter toute récidive à raison d'une injection mensuelle de BENZATHINE-PENICILLINE. Quelques mois plus tard, elle est amenée d'urgence à la Clinique Médicale Infantile du Professeur ROGET pour une thrombophlébite iliaque gauche survenue à la suite d'une injection intramusculaire pratiquée par la mère qui n'a pas tenu compte de l'issue de sang par l'aiguille ; l'enfant ressentit une violente douleur abdominale dans la minute qui a suivie l'injection, puis des douleurs au niveau du membre inférieur gauche qui devient violacé et froid.

A l'entrée, l'enfant présente un état de choc avec pâleur, refroidissement, pouls très rapide et peu perceptible ; la fesse gauche et le membre inférieur gauche sont froids, violacés avec des marbrures blanchâtres ; les battements artériels ne sont pas perçus tant à la fémorale qu'à la poplité ; dans les heures suivantes, elle émet des glaires sanglantes.

Le traitement vaso-dilatateur et anticoagulant transforment rapidement ce tableau ; le traitement de la circulation au niveau du membre inférieur gauche, retour de la chaleur locale. Il persiste des marbrures

une volumineuse induration de la fesse gauche qui fera place peu à peu à un cordon induré. Trois semaines plus tard, les signes avaient disparu. Les contrôles ultérieurs permettent d'affirmer l'absence de toute séquelle.

2e Observation :

PATRICE F... est un prématuré de 7 mois, né le 10.11.54. Il est admis en pouponnière le 18.7.1955 pour grande hypotrophie (poids : 5,600 kg).

Peu après son admission, il reçoit une injection de BENZATHINE PENICILLINE de 300.000 Unités tous les 4 jours pour lutter contre une infection persistante du rhino-pharynx.

Quelques minutes après la troisième injection, faite selon une technique rigoureuse avec aspiration préalable, ce nourrisson s'agite, pleure, pâlit tandis qu'une induration rouge violacée envahit la fesse et la cuisse ; la température s'élève peu à peu à 39°,1 C. Une selle sanglante est émise trois heures plus tard. Hors de l'examen local, le bilan clinique est négatif ; un lavement baryté ne révèle pas d'invagination. 24 heures après, tous les signes ont disparu.

Au cours des mois suivants, il recevra des aérosols de Pénicilline, des injections intramusculaires de BIPENICILLINE sans aucun incident.

3e Observation est rapportée par ELIE RUBENS

Un nourrisson de six mois qui a déjà reçu six semaines auparavant une injection intramusculaire de 300.000 Unités de LENTOPEN (PENICILLINE PROCAINE dans de l'huile d'arachide et du Stéarate d'Alumine) reçoit une injection du même produit à la même dose pour une affection pharyngée. Immédiatement après, apparaît au point d'injection une pâleur de la peau qui fait place au bout d'une heure à une coloration rouge violacée. Cette zone s'oedématie, devient sensible et se couvre de stries hémorragiques qui s'étendent de la région lombo sacrée en haut, à la face postérieure de la cuisse et du genou en bas. La douleur est très vive pendant plusieurs jours. Les lésions hémorragiques regressent progressivement, la zone centrale se couvre de vésicules qui se rompent puis forment une escarre dont la cicatrisation nécessitera une greffe. L'évolution totale s'étale sur six semaines.

Ces trois observations ont avec celles du Professeur JULIEN MARIE des points communs qu'il n'a pas manqué de souligner.

- Les phénomènes pathologiques sont déclenchés par une injection de Pénicilline Retard : BENZATHINE PENICILLINE dans les deux cas de CAU et FAURE, association de Procaine Pénicilline-huile d'arachide et stéarate d'Alumine dans celui de RUBENS.

- Ces phénomènes : douleurs intenses, impotence, ecchymoses cutanées apparaissent immédiatement après l'injection, c'est-à-dire dans les minutes qui suivent.

- Ils prédominent au point d'injection mais débordent largement sur les régions voisines.

- Ils se traduisent essentiellement par des manifestations hémorragiques cutanées et chez le malade du Professeur JULIEN MARIE et chez les deux patients de CAU et FAURE, par des rectorragies.

- Enfin, dans les trois cas, les enfants avaient déjà reçu une ou plusieurs injections de Pénicilline "retard".

Deux points particuliers méritent d'être soulignés dans la première observation de CAU et FAURE : ce sont d'une part la certitude d'une injection intravasculaire et d'autre part l'existence d'une ischémie artérielle transitoire.

Si les accidents analogues à celui que nous rapportons paraissent exceptionnels après injection de BENZATHINE-PENICILLINE, des phénomènes voisins mais souvent plus graves, ont été signalés depuis près de 40 ans, en particulier au cours de traitements par des sels de BISMUTH. NICOLAU a ainsi décrit en 1925 après injection intramusculaire d'une préparation de Bismuth, une dermite livédoide qui porte son nom. Le tableau clinique est habituellement le suivant : Au cours d'un traitement antisyphilitique par les sels de Bismuth, à la fin d'une injection, après une douleur atroce avec parfois syncope, au niveau même de l'injection se développe un réseau livide qui dans les jours suivants devient progressivement violacé et prend un aspect nécrotique ; finalement, il se forme une escarre qui s'élimine en laissant une perte de substance. Parfois ces phénomènes vasculaires s'accompagnent d'une névralgie sciatique. Plus récemment, MOUREN et HECKENROTH ont rapporté à la suite d'injections intramusculaires d'Iodo Bismuthate de Quinine, d'Hydroxyde de Bismuth et d'Héparine retard, des accidents associant : une paraplégie flasque, une réaction locale avec induration pseudo-phlegmoneuse et aspect de dermite livédoide de NICOLAU, une ischémie des membres inférieurs avec abolition des pouls. Ces accidents sont généralement considérés comme secondaires à l'injection intravascu-

laire d'une substance peu soluble soit qu'il y ait réellement embolie artérielle médicamenteuse, soit qu'il s'agit simplement d'un spasme artériel déclenché par l'irritation vasculaire.

La réalité d'une embolie artérielle survenant après une injection de Bismuth a d'ailleurs été démontrée dans certains cas par la présence de cristaux de ce métal obstruant les artères cutanées. Etant donné la viscosité notable des solutions de BENZATHINE-PENICILLINE, on serait tenté d'expliquer par un même mécanisme les accidents décrits.

Ce mécanisme semble même certain dans la première observation de CAU et FAURE où l'injection fût intravasculaire et suivie de signes d'ischémie aiguë. Cependant, la technique apparemment correcte de l'injection dans les autres observations, la persistance de pulsations artérielles normales chez le malade du Professeur JULIEN MARIE, obligent à envisager la possibilité d'un autre mécanisme et en particulier d'un phénomène de sensibilisation.

Cette hypothèse paraît séduisante car dans aucun de ces cas, l'accident n'est survenu lors de la première injection et de plus, la fréquence relative des réactions allergiques provoquées par la Pénicilline est bien connue. Il est difficile, en effet, devant de tels troubles hémorragiques et nécrotiques de ne pas faire le rapprochement avec les phénomènes expérimentaux décrits par ARTHUS en 1903 et SHWARTZMANN en 1928.

Bien que voisins, ces phénomènes se distinguent par les points suivants : le phénomène d'ARTHUS est déclenché par des protéines non bactériennes telles que le sérum de cheval, l'albumine de l'oeuf, la caséine. Il nécessite des injections sous-cutanées répétées à intervalle de plusieurs jours ; la sensibilisation persiste longtemps. Par contre, le phénomène de SHWARTZMANN est provoqué par des injections microbiennes : il ne peut être déclenché plus de 120 heures après l'injection préparante. Le phénomène d'ARTHUS peut être provoqué par une injection soit intraveineuse, soit sous-cutanée, alors que pour déterminer le phénomène de SHWARTZMANN, la seconde injection doit toujours être intraveineuse. Le phénomène est spécifique et nécessite l'utilisation du même antigène alors que le phénomène de SHWARTZMANN n'est pas spécifique, pouvant être reproduit avec des antigènes microbiens différents.

Dans l'hypothèse d'un phénomène de sensibilisation, l'accident observé chez le malade du Professeur JULIEN MARIE se rapprocherait du phénomène d'ARTHUS par ses conditions d'apparition alors que les caractères de la réaction cutanée évoquerait plutôt un phénomène de SHWARTZMANN. En effet, la réaction est apparue après plusieurs injections de la même substance faites à intervalles réguliers de trois semaines tandis que les lésions se sont installées brutalement et ont été remarquables par leurs caractères hémorragiques, leur intensité et leur diffusion à distance du point d'injection.

En fait, il est pratiquement impossible d'assimiler les manifestations présentées par le malade du Professeur JULIEN MARIE à l'un ou à l'autre de ces deux phénomènes, les différences relevées dans les constatations faites respectivement par ARTHUS et par SHWARTZMANN tenant sans doute plus aux conditions expérimentales adoptées qu'à leur mécanisme même.

oOo

ESSAI DE DIMINUTION DES REACTIONS LOCALES SUIVANT UNE INJECTION DE BENZATHINE PENICILLINE G.

L'injection intramusculaire de B.P.G. provoque une réaction locale qui dure plusieurs jours après l'injection. Pourtant certains auteurs n'attribuent à cette réaction secondaire qu'une importance très relative qui ne peut se comparer avec les bénéfices retirés de l'action prophylactique de cette drogue.

Cependant, pour empêcher ou diminuer cette réaction locale plusieurs moyens ont été essayés. C'est ainsi qu'on a ajouté un anesthésique local, tandis que d'autres préconisaient l'injection de 1,25 milligrammes de cortisone avec l'administration de la B.P.G.

A cet effet, SCHREIER, HOCKETT et SEAL ont effectué une expérimentation sur 541 recrues de la Marine américaine. 15 d'entre elles ayant donné un historique de réaction à la Pénicilline furent éliminées de cette expérimentation ; il en est de même de 11 recrues qui par suite de l'épuisement des quantités de médicaments n'ont pu recevoir la dose totale. Des 550 recrues que comptait l'expérimentation au départ, 6 ont été éliminées par suite d'injections techniquement erronées alors que trois autres étaient hospitalisées pour des raisons n'ayant rien de commun avec les injections.

Chaque recrue reçut une injection intramusculaire profonde d'une des 6 préparations de Pénicilline fournies dans des emballages identiques ; il en fut de même pour la dimension des aiguilles. Des observations détaillées furent faites, 12 heures, 36 heures et 84 heures après l'injection.

Résultats : L'intensité de la douleur, de l'enflement, de l'induration et de l'incapacité occasionnées par les injections ont été notées. Les injections de Pénicilline appartenaient à l'un des six groupes suivants :

GROUPE A : - 99 recrues : 600.000 Unités de B.P.G. sans Pénicilline Procaine et sans addition d'un anti-inflammatoire.

GROUPE B : - 98 recrues : 600.000 Unités de N.P.G. sans Pénicilline Procaine, mais avec 5 milligrammes de Cortisone.

GROUPE C : - 97 recrues : 600.000 Unités de B.P.G. sans Pénicilline Procaine, mais avec deux milligrammes de FLUDROCORTISONE.

GROUPE E : - 97 recrues : pas de B.P.G., mais 600.000 Unités de Pénicilline Procaine sans addition de produit anti-inflammatoire.

GROUPE F : - 100 recrues : l'injection contenant 300.000 Unités de B.P.G. et 300.000 Unités de PENICILLINE PROCAINE sans aucun produit anti-inflammatoire.

GROUPE G : - 50 recrues reçevant 600.000 Unités de B.P.G. sans Procaine Pénicilline mais avec 5 milligrammes de CHLORPROPHEN PYRIDAMINE MALEATE (antihistaminique).

On n'a observé aucune différence notable entre les groupes A B-G et C. Des 90 recrues faisant partie du groupe A, 60 accusèrent une certaine douleur 12 heures après l'injection, tandis que chez la moitié, la douleur était intense. 15 des recrues accusèrent une douleur qui se prolongea 60 heures après l'injection, l'enflement fût plus fréquent et se prolongea durant une période plus longue que la douleur. 45 recrues accusèrent un certain degré d'incapacité à la deuxième heure, tandis que 5 d'entre elles témoignèrent d'une incapacité se prolongeant après la soixantième heure. Pour la simplification, ce groupe A contient toutes les recrues des groupes A-B-G- et C.

Le groupe reçevant la préparation F a accusé beaucoup moins de réactions locales que celles notées avec le groupe A. Pourtant l'enflement a été presque le même. L'addition de 5 milligrammes de Cortisone ou de 5 milligrammes de CHLORPROPHEN PYRIDAMINE, n'a influencé en aucune façon l'incidence de la douleur, de l'enflement et de l'impotence. Par contre, l'addition de 9, alfa Fluidrocortisone à la B.P.G. a réduit de façon notable les réactions locales. Toutefois, l'induration a été difficile à apprécier étant donné la profondeur de l'injection.

DISCUSSION : (Des auteurs)

Il semble que les recrues, aient accusé des réactions locales assez importantes ce qui nécessite une modification de la technique d'injection. Le mécanisme de la réaction locale n'a pas été entièrement élucidé, et l'on pense qu'une certaine proportion de traumatisme est provoquée par le contact d'une masse insoluble avec le muscle. D'un travail expérimental effectué sur des lapins, GALLEGO a présenté des observations histo-pathologiques indiquant que la B.P.G. se disperse dans les instertices musculaires provoquant peu ou pas de nécrose au cours de la première journée. Subséquemment, il se produit un exsudat séro-fibrineux suivi par un granulome de corps étranger.

La réaction immédiate inflammatoire suivant la Pénicilline Procaine semble plus intense. Ces observations ne concordent pas avec la théorie selon laquelle l'inflammation et l'altération musculaire immédiate sont la base de la réaction locale qui suit l'injection de B.P.G. puisque tous les symptômes ont atteint leur plus haut degré 12 heures après l'injection et disparurent ensuite rapidement. Quelques recrues ont accusé une persistance des symptômes pendant plus de 60 heures après l'injection, date à laquelle, selon les études expérimentales, le degré d'exsudation et de réaction locale aiguë auraient dû être plus intense. D'autre part, si l'on considère la nécrose locale et la réaction inflammatoire comme causes principales, la Pénicilline Procaine aurait dû provoquer un degré de malaise localsinon plus grand, du moins égal à celui provoqué par la B.P.G.

D'autre part, la FLUDROCORTISONE ayant réduit de façon évidente le degré des réactions locales, on en déduit que le mécanisme de cette réaction est associée à une propriété locale irritante de la préparation. Les résultats acquis indiquent que l'addition d'un antihistaminique ne modifie en aucune façon l'intensité des réactions locales à la B.P.G.

L'inefficacité de 5 milligrammes de CORTISONE, comparée avec l'efficacité évidente de 2,5 milligrammes de FLUODROCORTISONE n'est pas surprenante, puisqu'il est établi que la FLUDROCORTISONE est de 7 à 13 fois plus active que la cortisone en tant qu'anti-inflammatoire et anti-rhumatismal. Cependant, les auteurs pensent qu'augmenter les doses de Corticoïdes pose des problèmes puisque 2 milligrammes de FLUDROCORTISONE ont modifié de

façon sensible le métabolisme de l'eau et des électrolytes ; ils ajoutent qu'augmenter la dose des stéréoïdes dans le but d'éviter les réactions locales de la Pénicilline, ne pourraient se traduire que par une action nuisible.

EFFET DE LA PREDNISOLONE SUR LES REACTIONS LOCALES DUES AUX INJECTIONS DE B.P.G.

Dans une précédente expérimentation tendant à diminuer les réactions locales produites par l'injection intramusculaire de B.P.G. par l'addition de Cortisone et de Chlorprophenpyridamine, ces deux dernières drogues se sont avérées inefficaces. Par contre l'addition de FLUDROCORTISONE a réduit de près de moitié l'intensité de la réaction locale.

La Prednisolone considérée comme étant quatre à 5 fois plus active que la Cortisone, mais moins active que la Fludrocortisone, a été choisie dans cette expérimentation parce qu'elle provoque moins de rétention de l'eau et des sels que la Fludrocortisone, propriété importante chez des individus souffrant de manifestations cardiaques rhumatismales. L'expérimentation faite par Mc Farland, Korstanje et Seal a porté sur un total de 12.858 recrues reçevant de la B.P.G. aux doses de 600.000 Unités ou de 1.200.000 Unités. L. 200 d'entre elles furent exclusivement réservées à l'action de la Prednisone pour réduire les manifestations locales. Les recrues furent examinées huit heures après l'injection, et n'ont pas été exemptées de leurs activités militaires. Parmi ces 1.200 hommes, 1.197 furent examinés après la huitième heure et 1.187 re-examinés le lendemain. Résultats : 28 % de ceux reçevant une injection de 600.000 Unités accusèrent une réaction locale douloureuse huit heures après l'injection tandis que l'injection de 1.200.000 Unités provoqua de la douleur chez 41 % des recrues. L'adjonction de 5 milligrammes de PREDNISOLONE réduisit le nombre des réactions locales à 19 %, par contre, 24 heures après les 28 % se réduisirent à 19 % pour los recrues reçevant 600.000 Unités. Les réactions locales de ceux recevant 1.200.000 Unités ont augmenté de 41 à 45 %. A 24 heures d'intervalle, la Prednisolone a apparemment perdu de son effet puisque la proportion de 19 % est montée à 37 %.

L'usage d'un stéroïde pour réduire les réactions locales chez des recrues de la marine ne semble donc pas rencontrer l'approbation des auteurs. La réduction des réactions locales a été faible, et un pourcentage considérable de recrues accusaient quand même des manifestations locales. Toutefois, ces réactions ne constituent pas un problème majeur puisque trois recrues sur 12.000 reçevant de la B.P.G. ont dû être hospitalisées pour quelques jours.

Il serait aussi nécessaire de comparer les avantages retirés de l'addition de Prednisone pour réduire les réactions locales aux inconvénients possibles qui se produiraient après administration de stéroïdes à des malades présentant des manifestations cardiaques, rhumatismales aiguës.

Une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction locale suivant l'injection intramusculaire de B.P.G. pourrait nous amener à envisager le problème de façon plus intelligente et plus rationnelle.

En attendant, les auteurs affirment qu'il est universellement admis que l'action antistreptococcique de ce produit est certaine, mais que le corps médical doit être au courant de la possibilité des réactions que ce produit engendre.

L'élimination de la douleur locale est un but louable, mais ne présente pas une très grande importance. La douleur locale est un tribut minime payé pour la protection très effective de la fièvre rhumatismale.

oOo

ESSAI DE REDUCTION DES REACTIONS A LA PENICILLINE PAR INJECTION SIMULTANEE D'UN ANTIHISTAMINIQUE

Des rapports sur les réactions allergiques suivant les injections de Pénicilline ont été publiées de plus en plus fréquemment, et il en a résulté une diminution de l'emploi d'un antibiotique de prix abordable et de haute efficacité.

L'incidence de ces réactions dans les diverses publications varie entre moins de 1 % et 53 % des malades traités ; plusieurs cas de mort ont suivi l'injection de cet antibiotique. Il s'en est suivi l'adoption de mesures prophylactiques, et de nombreux agents thérapeutiques ont été utilisés à cette fin.

Plusieurs auteurs ont mis en relief l'utilité d'un composé antihistaminique administré simultanément avec la Pénicilline, et ont conclu à l'efficacité de cette méthode. Cependant, des investigations faites par MATTEWS et ses collaborateurs montrent qu'il n'y a pas de différence entre l'injection de Pénicilline et sa combinaison simultanée avec un antihistaminique. COLMAN et SIEGAL montrèrent que le mélange d'un antihistaminique avec la dose moyenne thérapeutique de la Pénicilline, n'avait pas eu pour résultat d'empêcher le développement des manifestations secondaires. Considérant ces opinions contraires, et étant donné que la chlorprophenpyridamine injectable avait été utilisée pour réduire les réactions, il apparût utile aux auteurs d'effectuer la présente expérimentation à la clinique antivénérienne de HOUSTON.

Tous les malades atteints de syphilis ou de gonorrhée, ont été traités par Sciple, Knox et Montgomery par la Pénicilline sauf ceux qui présentaient un historique de réaction à cette drogue. Les syphilitiques reçurent de la N.P.G. à 2.400.000 unités, et l'injection fût faite en deux endroits. Les

malades ayant une infection gonococcique reçurent une injection de B.P.G. à 900.000 Unités en un endroit et 900.000 Unités de suspension huileuse de Pénicilline Procaïne en un autre endroit. Les deux groupes de malades furent divisés en trois sous-groupes : Le premier servant de témoin ; le second recevant 10 milligrammes de Chlorprophospyridamine et le troisième 20 milligrammes. L'investigation aura environ un an.

Tous les malades furent minutieusement observés dans les minutes qui suivirent l'injection mais aucune indication ne leur fût donnée quant à l'éventualité d'incidence de réactions secondaires tardives. Cependant, on leur recommande de se représenter en cas de malaises.

RESULTATS : - Dans le groupe A (2.400.000 Unités de B.P.G. en deux injections) on comptait 1.078 malades comprenant 350 témoins, 345 recevant 10 milligrammes d'antihistaminique et 383 en recevant 20 milligrammes.

Les témoins ne manifestèrent aucune réaction, et l'on nota une seule réaction dans les deux autres sous-groupes.

- Dans le groupe B (900.000 Unités de B.P.G. et 900.000 unités de Suspension huileuse de Pénicilline Procaïne) qui comprenait 3.459 malades dont 1.097 témoins, 1.095 recevant 10 milligrammes d'antihistaminique et 1.267 en recevant 20 milligrammes, on nota 3 réactions dans le sous-groupe témoin, 10 dans le sous-groupe recevant 10 milligrammes de Chlorprophenpyridamine et 7 dans le sous-groupe traité avec 20 milligrammes.

Dans cette expérimentation comportant 4.537 malades, et dans laquelle un antihistaminique fut administré simultanément à la Pénicilline, en vue de réduire l'incidence des manifestations secondaires, il a été impossible aux auteurs de réduire oes dernières, et ceci par comparaison avec les réactions observées dans les groupes témoins.

RESUME BIBLIOGRAPHIQUE

Au terme de cette étude bibliographique, il nous a paru utile de dégager les conclusions d'ensemble et de rappeler certains résultats :

- Sur les 7.751 recrues de Mc. Farland ayant reçu une injection à 600.000 Unités, 89 soit 1,14 % présentèrent des réactions et sur les 5.107 ayant reçu une injection à 1.200.000 unités il nota 86 réactions soit 1,68 %. 21 % des réactions furent considérées comme mineures : 67 % bénignes ; 8 % furent considérées sévères et alarmantes, ce qui représente

un peu plus d'un cas sévère pour mille hommes ayant reçu une injection de B.P.G. L'auteur conclu que la probabilité d'avoir des réactions après une seule injection de B.P.C. est minime, mais l'étude ne donne évidemment aucune indication sur le potentiel de sensibilisation offert par cette première injection aux injections ultérieures chez le même sujet.

- Sherwood, Gronbeck et Denny Jr soumettent 1 567 soldats à une injection I.M. de B.P.G. à 600.000 Unités toutes les 4 semaines (6 injections au total) et 1.708 autres à une injection de B.P.G. à 900.000 Unités toutes les 6 semaines. Au total sur 3.275 soldats, 6,5 % eurent des réactions. Il fut trouvé en outre que la probabilité de présenter une réaction à la première injection était beaucoup plus grande qu'avec les injections à 600.000 Unités que pour celles à 900.000 Unités. La probabilité d'avoir une réaction à la première injection est de 3,9 % et seulement de 1,2 % lors de la seconde injection.

Sherwood, Growbeck et Denny Jr., sur 11.962 injections de B.P.G. à 600.000 Unités ou à 900.000 Unités n'eurent à déplorer aucune réaction anaphylactique. Il est à noter que ces injections ont été faites à des soldats indemnes de toute cardiopathie.

- Les symptômes et les résultats de laboratoire qui suivent l'injection de B.P.G. simulent parfois ceux du R.A.A. les réactions générales peuvent dans certains cas donner le change avec une rechute rhumatismale.

- Stollerman, Russof, et Hirschfeld sur 6.624 injections administrées à 553 malades rhumatisants durant une période de 10 à 24 mois, montrent que le taux de réactions a été de 1,3 % qu'elles ont été bénignes et fugaces à l'exception d'une seule. Les auteurs ajoutent qu'il n'est bien entendu pas recommandé d'administrer de la B.P.G. à des malades ayant présenté antérieurement une réaction allergique à la Pénicilline.

- Irene HSU et Evans traitent à titre prophylactique 32 adultes ayant présenté un R.A.A. par la B.P.G. pour des périodes allant de 1 à 27 mois. 6 malades sur 36 soit 18,7 % présentèrent des réactions allergiques : chez 3 d'entre eux les auteurs notèrent une éruption prurigineuse généralisée ; chez une "maladie du sérum"; et une mourut d'anaphylaxie. Il est évident que cette statistique portant sur 32 individus seulement ne peut être prise en considération, mais les chiffres sont impressionnants.

- Brooks et ses collaborateurs, en comptant 2.696 recrues qui reçurent une injection de B.P.G. à 600.000 unités et un groupe additionnel de 217 hommes, ayant reçu de la B.P.G. associés à la Pénicilline Procaine, notèrent 0,86 % de réactions allergiques.

- Bien que des réactions mineures ne doivent pas être sous-estimées, les auteurs déclarent qu'aucune réaction grave n'a été observée.

- Seal et ses collaborateurs démontrent que la prophylaxie par ingestion orale de Pénicilline s'accompagne de réactions dans 0,3 % des cas, et déclarent que le taux de réactions allergiques est légèrement supérieure avec la B.P.G., mais elles ne sont toutefois, dans leur expérience ni plus graves ni plus prolongées.

- Brown et ses collaborateurs sur une étude à très grande échelle sur des malades atteints de maladies vénériennes montrent que le taux des réactions est proportionnel à la dose utilisée ainsi qu'à la durée du traitement : chez des malades recevant 2,4 U à 4,7 U le taux de réactions a été deux fois plus important que celui observé chez ceux qui recevaient 1,2 U. Les auteurs pensent également que le taux des réactions est fonction de la race, du sexe, et de l'âge. Les réactions furent à peu près les mêmes chez les hommes et les femmes de race blanche, par contre elles ont été beaucoup plus fréquentes chez les femmes de race noire que chez les hommes de la même race. Les blancs, hommes ou femmes, présentèrent un taux de réactions plus élevé que les noirs des 2 sexes. Les auteurs estiment que les réactions augmentent chez les personnes âgées.

D'autre part sur plus de 100.000 malades traités durant une année, ils eurent à déplorer 1 cas mortel. Ils insistent sur la nécessité de prévoir lors du traitement prophylactique ou curatif par la B.P.G. toutes les drogues pouvant être utilisées pour le traitement d'urgence des cas graves d'anaphylaxie.

- Chancy, Morris, Commer, Catanzaro, Chamovitz et Rammelkamp Jr font une étude comparative quant aux réactions observées après 1,2 U de B.P.G. ; 600.000 Unités, et l'administration par voie orale de pénicilline : Ils concluent que les malades reçevant 1,2 u de B.P.G. présentent un taux de réactions supérieur aux autres. En outre, la dose de 600.000 U de B.P.G. provoque plus de réactions que la Pénicilline administrée par voie orale.

Les pourcentages respectifs sont : 5,21 %, 2,10 % et 1,07 % soit un indice de 5 - 2 - 1. Pour ces mêmes auteurs, le Dg de réactions pénicillinique présente de nombreuses difficultés : une multitude d'éruptions cutanées, de manifestations articulaires ou autres symptômes sont supposés être causés par la Pénicilline, mais il n'existe aucun test spécifique confirmant cette hypothèse. Ce n'est que par comparaison avec des groupes témoins, que l'on peut déterminer la part revenant à la Pénicilline dans l'observation des réactions allergiques.

Ces auteurs pensent également qu'on ne peut considérer comme étant des incidents de l'allergie pénicillinique que l'urticaire et l'oedème angioneurotique. Les manifestations articulaires sont des réactions possibles à la Pénicilline, mais les manifestations cutanées ne peuvent être rattachées à elles.

- Schreier, Hockett et Seal, dans une expérimentation pendant à empêcher ou diminuer la réaction locale qui suit l'injection de B.P.G., concluent que la Fludrocortisone ayant réduit de façon évidente le degré de réactions locales, ils en déduisent que cette réaction est associée à une propriété locale irritante de la préparation.

L'inefficacité de 5 mg de Cortisone, comparée avec l'efficacité évidente de 2,5 mg de Fludrocortisone n'est pas surprenante puisqu'il est établi que la Fludrocortisone est de 1 à 13 fois plus active que la cortisone. Les auteurs pensent néanmoins qu'augmenter la dose des stéroïdes dans le but d'éviter les réactions locales de la Pénicilline, ne pourrait se traduire que par une action nuisible.

- Toujours dans le même but, Mc Farland, Korstanhe et Seal, essaient de réduire les réactions locales, en utilisant la Prednisolone. Mais il semble que cette dernière drogue n'ait pas rencontré une approbation, et ils concluent en disant que la réaction locale est un tribut minime payé pour la protection très effective de la fièvre rhumatismale.

- Dans une expérimentation comportant 4.537 malades, et dans laquelle un antihistaminique fut administré simultanément à la Pénicilline, en vue de réduire l'incidence des manifestations secondaires, il a été impossible à Sciple, Knox et Montgomery de réduire ces réactions.

- En ce qui concerne le délai d'apparition des réactions il est de 8 à 15 jours en moyenne après l'injection par Mc Farland.

- 9 % des réactions surviennent dans les 6 premiers jours
- 18 % " " après le 16e jour
- 73 % " " entre le 7e et le 15e jour

Pour Sherwood, Grombeck, et Denny Jr :

- 68 % des réactions eurent lieu au cours de la 1re semaine
- 88 % à la fin de la 2e semaine
- quelques rares réactions se manifestèrent à la 8e semaine, comme étant des incidents de l'allergie pénicillinique que l'urticaire et l'oedème angioneurotique. Les manifestations articulaires sont des réactions possibles à la Pénicilline, mais les manifestations cutanées ne peuvent être rattachées à elles.

- En ce qui concerne les réactions fatales, Stegmann et Suker pensent que dans leur 3 observations, il apparaît une relation directe entre les injections de B.P.G. et la mort subite, mais qu'il est quand même difficile d'expliquer pourquoi la mort s'est produite à ce moment particulier étant donné les injections antérieures fréquentes reçues par ces malades avant la réaction fatale. La durée des injections dans ces cas ne semble pas avoir joué un rôle. Stollerman dans une expérimentation portant sur 6.624 injections de B.P.G. pour des périodes allant de 10 à 21 mois administrées à 551 malades, n'a rapporté aucun cas fatal.

Ils ajoutent qu'en cas de mort subite, peu de temps après l'administration d'un médicament l'état physiologique du malade doit être pris en considération. Les auteurs croient comme étant très significatif le fait que tous les malades présentaient une cardiomégalie et un historique de décompensation cardiaque :

Dans une étude portant sur des malades décédant subitement, 91 % des malades, présentaient une affection cardio-vasculaire apparente.

oOo

REACTIONS A DES INJECTIONS DE B.P.G.
CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE R.A.A. CONVALESCENTS
AU CENTRE DE LA ROCHE-GUYON - MATERIEL D'ETUDE -
OBSERVATIONS - RESULTATS -

ooOoo

Nous avons étudié le dossier des enfants ayant présenté un rhumatisme articulaire aigu et hospitalisé au centre de la Roche-Guyon, soit en convalescence, soit en cours de traitement hormonal entrepris dans les hôpitaux parisiens.

Ces enfants étaient atteints d'un rhumatisme articulaire aigu ou "défini" d'après les critères de JONES ou "probable", ou rarement "possible". Les atteintes cardiaques sont des plus variées et des plus riches ; insuffisance mitrale, valvulite mitrale, valvulite mitro-aortique, ou plus rarement rétrécissement mitral isolé. Le plus souvent cependant le coeur est normal.

Ces mêmes enfants, ou du moins un grand nombre d'entre eux une fois sortis du centre de La Roche Guyon, ont été suivis régulièrement et pour certains, depuis près de treize ans à la consultation de rhumatisme articulaire aigu de l'hôpital des Enfants Malades à Paris. Nous avons également étudié leurs dossiers.

D'autre part, cette étude porte également sur des malades hospitalisés au centre du Château des Côtes (nous remercions le Dr FIDELLE, médecin directeur qui a bien voulu nous confier ses dossiers) dans des conditions identiques à celles du centre de la Roche-Guyon.

Les malades hospitalisés à la Roche-Guyon reçoivent 600.000 Unités de BENZATHINE PENICILLINE G. tous les 14 jours en injection intramusculaire, s'ils pèsent moins de 40 kilos ; et 1.200.000 Unités s'ils ont un poids supérieur.

Il a été pratiqué dans ce centre :

- 4.310 injections de B.P.G. à 600.000 Unités
- 1.915 injections de B.P.G. à 1.200.000 Unités
- 210 injections de B.P.G. à 2.400.000 Unités
- 44 injections de BIPENICILLINE EXTENCILLINE à 1.200.000 Unités.

soit un total de 6.434 injections de BENZATHINE PENICILLINE G. Nous avons noté : 17 réactions fébriles, 14 éruptions dont deux certainement imputables à la thérapeutique sous forme de rash érythémateux prurigineux, les autres étant presque toujours douteuses quant à leur origine ; exacte trois réactions locales s'accompagnant de boiterie qui ont duré environ 72 heures ;

2 lipothymies et 1 collapsus. Il est à noter que du fait des circonstances de séjour la majorité des injections ont été faites alors que les enfants se trouvaient sous traitement hormonal par le Cortancyl.

CENTRE DE LA ROCHE GUYON - INCIDENTS DUS AUX INJECTIONS D'EXTENCILLINE

Temp.	REACTIONS LOCALES	ERUPTIONS	LIPOTHYMIES	COLLAPSUS
17	3	14	2	1

NOMBRE D'INJECTIONS

600.000 Unités	1.200.000 U.	2.400.000 U.	B.P.E. 1 200.000 U
4.310. -	1.915. -	210. -	44. -

Chez les enfants suivis à la consultation des Enfants Malades, salle BLACHE, il a été pratiqué :

923. - injections de B.P.G. à 600.000 Unités
8.670. - injections de B.P.G. à 1.200.000 Unités
6.000. - injections de B.P.G. à 2.400.000 Unités
820. - injections de BIPENICILLINE-EXTENCILLINE à 1.200.000 Unités.

soit un totale de 15.593 injections de B.P.G., et 820 injections de BIPENICILLINE EXTENCILLINE à 1.200.000 Unités.

En ce qui concerne les injections de B.P.G. à 1.200.000 Unités, nous avons noté : 5 réactions fébriles, pas d'éruptions, 15 cas de douleur au niveau de l'injection se propageant à tout le membre inférieur, et 4 épisodes avec lipothymies. Soit un total de 24 réactions sur 15.593 injections.

Tous les malades ayant manifesté une réaction à l'EXTENCILLINE ont été mis à la Pénicilline V (ORACILLINE) par voie buccale.

NOMBRE D'INJECTIONS : HOPITAL DES ENFANTS MALADES - SALLE BLACHE

600.000 U.	1.200.000 U.	2.400.000 U.	N.P.E. 1.200.000 U.
923. -	8.670. -	6.000. -	820. -

INCIDENTS DUS AUX INJECTIONS

	Temp. et Céphalées	Eruptions	Doul. avec réactions locales	Lipothymie
600.000 U.				
1.200.000 U.	5		15. -	4. -
2.400.000 U.	3. -	3. -	18. -	7. -
TOTAL	8. -	3. -	33. -	11. -

Collapsus	Mort
2	1

Soit un total de 58 réactions pour 15.593 injections.

Nous donnons, ci-après, le compte rendu détaillé de quelques observations formant un éventail des réactions survenues après injection de BENZATHINE-PENICILLINE G.

CLAUDINE G... née le 11.5.58 a subi une appendicectomie en juin 1961. Trois semaines après une angine traitée par les sulfamides et deux semaines après un épisode bronchitique fébrile, toujours traité par les sulfamides, aux environs de la mi-décembre 1961 avec fièvre, poly-arthralgies ; le coeur est normal tant à l'auscultation qu'à l'E.C.G. Vitesse de sédimentation à 75 m/ms à la première heure, anti-streptolysines à 600 unités, fibrine à 6 g,47 et compte d'ADDIS : 51.00 hématies minute et 94.000 leucocytes minute.

Elle fût traitée au Cortancyl à la dose de 10 mg par jour pendant un mois, et par de l'Extencilline 600.000 Unités en injection intramusculaire tous les 14 jours. Au cours de l'évolution, la V.S. était tombée à 7 m/ms à la première heure après 18 jours de traitement hormonal, et les antistreptolysines à 120 unités. Quant au compte d'ADDIS, il était revenu à la normale aux environs du quatrième mois.

Le 30.3.62, le lendemain d'une injection d'Extencilline, clocher fébrile, température 38,7°C, elle se plaignait alors d'arthralgie multiples. De plus, le 3.4.62 la V.S. qui était revenue à la normale monta à 20 m/ms à la première heure.

PIERRE G... né le 3.1.52. Cet enfant sujet aux angines, et aux antécédents familiaux de R.A.A., présente des arthralgies fréquentes, il fût découvert par un médecin scolaire un souffle. Il fût hospitalisé dans le service du Professeur BOUVRAIN du 21.3.61. A la palpation du coeur, on découvrit un thrill, et à l'auscultation, un double souffle de base : un souffle diastolique au deuxième espace intercostal gauche, un léger souffle systolique, et un deuxième bruit un peu claqué. Et la radio, le V.G. était de volume limite.

La V.S. à l'entrée était à 7 m/ms à la première heure et demeura normale durant tout le séjour. à la Roche. Les A.S.O. étaient à 200 unités le 4.7.61 et à 100 unités le 23.7.61. Il fût traité par de la Pénicilline à la dose d'un million d'unités par jour pendant 10 jours. Puis par l'Extencilline en intramusculaire à la dose de 600.000 Unités tous les 14 jours.

Le lendemain d'une injection d'Extencilline, l'enfant présente une éruption rubéoliforme, maculo-papuleuse non prurigineuse prédominant à la face plus discrète sur le thorax, avec polyadénopathie en particulier ganglions occipitaux, cervicaux, axillaires et inguinaux.

BERNADETTE E... 10 ans et demi. Cinq jours après une angine avec température à 40°C. traitée par ORACILLINE et SOFRAMYCINE, apparaissent des arthrites. On l'hospitalise dans le service du Professeur CATHALA du 25.5.53 au 15.7.63 avec le diagnostic de première crise de R.A.A.

A l'examen, le coeur est normal, l'E.C.G. montre un léger rallongement de l'espace P-R à 16 centièmes. La V.S. est à 120 m/ms à la première heure, les A.S.O. à 400 unités, la fibrine est à 9,54 g, un prélèvement de gorge montre la présence de streptocoque hémolytique. Le traitement par le Cortancyl fut entrepris au deuxième jour de l'hospitalisation à la dose initiale de 40 mg. par jour durant sept jours puis à dose dépressive. De la pénicilline 1.000.000 par jour durant 7 jours et de l'Extencilline en intramusculaire à 1.200.000 unités tous les 14 jours. En 15 jours, la V.S. était à 4 m/ms à la première heure.

A sa sortie du service, elle fût admise en convalescence au centre de La ROCHE GUYON. Son coeur était toujours normal, ainsi que son E.C.G. Sa V.S. dix jours après arrêt des hormones remonte à 12 m/ms et se maintient par la suite à un taux inférieur à 10 m/ms. Durant son séjour, elle fût traitée à titre prophylactique par l'EXTENCILLINE à la dose de 600.000 Unités tous les 14 jours. Après avoir reçu une injection d'Extencilline, l'enfant se couche, fait sa sieste, et à son réveil, son corps était le siège d'une éruption érythémateuse intense sur le thorax, le visage et le dos, moins intense sur les membres. Elle ne s'accompagne pas de fièvre, mais elle était très prurigineuse, l'enfant étant très agitée, se grattant avec rage occasionnant des lésions de grattage. Elle fût traitée par une injection intramusculaire de PHENERGAN, et dans la soirée, tout rentrait dans l'ordre.

G.M.G. ... Cet enfant avait fait une chorée le 1.2.56 avec arthralgies, mais n'avait subi aucun traitement. Le 7.12.56, il présente une deuxième épisode choréique pour laquelle il est hospitalisé dans le

service du Professeur MOZZICONACCI, puis dans le service du Professeur LAUNAY du 21.1 au 4.3.57. A l'examen, chorée très importante, au coeur un souffle systolique anorganique est entendu. La V.S. est à 3 m/ms à la première heure ; les A.S.O. à 800 unités.

Il est traité par le Cortancyl à la dose de 40 mg. par jour pendant 12 jours, puis à dose dégressive ; par l'aspirine, et par deux injections d'EXTENCILLINE à 600.000 Unités et une injection à 1.200.000 Unités. A sa sortie, l'enfant est moins choréique, sa V.S. reste normale, et ses A.S.O. sont à 400 unités.

A son arrivée à la ROCHE GUYON, le coeur est normal, la V.S. aussi et le demeure durant tout le séjour, les A.S.O., le 19.3.57 sont à 200 Unités. Le 14.5.57, l'enfant présente une éruptiion scarlatiniforme avec une température à 39,9°C. La numération formule sanguine montre 23.000 globules blancs dont 13 % d'éosinophiles. Il est à noter que la dernière injection d'EXTENCILLINE à 1.200.000 unités datait du 30.4.57, soit 14 jours avant l'éruption.

MAX B... 14 ans. Cet enfant fût hospitalisé en 1961 pendant un mois à l'hôpital BRETONNEAU pour primo-infection, puis un an à BREVANNES. En février 1961, on découvre un souffle systolique à l'occasion d'un épisode dyspnéique fébrile. Il fût hospitalisé par la suite à l'hôpital Psychiatrique de PERREY VAUCLUSE pour débilité mentale, épilepsie, et troubles caractériels depuis Septembre 1962. Du 9.4.63 au 23.4.63, il est hospitalisé dans le service du Dr NOUAILLE pour une infection cutanée staphylococcique où l'on découvre une insuffisance mitrale rhumatismale. Il sort avec une prescription d'EXTENCILLINE à la dose de 2.400.000 Unités tous les 28 jours.

Le 16.5.63, il est re-hospitalisé dans le service du Dr NOUAILLE pour une température à 39,9°C. A l'examen, le souffle systolique est toujours le même, la rate est perçue, il existe de nombreux râles pulmonaires. Sa V.S. est à 96 m/ms à la première heure, ses A.S.O. à 160 unités. 4 hémocultures sont pratiquées mais elles demeurent négatives. Il est traité par 20 millions d'unités de Pénicilline en perfusions intraveineuses et par un gramme de Streptomycine par jour. Mais la température reste élevée aux alentours de 38°C., on augmente alors à 40 millions par jour la dose de Pénicilline. La V.S. reste élevée à 55 m/ms à la première heure, on décide alors d'entreprendre alors un traitement par le Cortancyl à raison de 50 milligrammes par jour pendant 10 jours, puis de 80 mg pendant 10 8 jours puis à doses dégressives en baissant de 10 mg toutes les semaines.

Le 17.6.63, apparaît un érythème marginé, on arrête la perfusion de Pénicilline, la V.S. est à 2 m/ms à la première heure au bout de 6 jours sous 80 mg de Cortancyl.

A son arrivée à la ROCHE GUYON, l'examen montre toujours un souffle systolique de pointe très intense irradiant dans l'aisselle, le dos et à tout le thorax, un souffle diastolique, et un signe de HARZER. A la

scopie, le coeur est augmenté de volume avec une hypertrophie ventriculaire et auriculaire gauche. A l'E.C.G., l'axe de QRS est à + 70°, l'indice de SOKOLOW à 70. On continue le traitement dégressif par CORTANCYL, il reçut une injection d'EXTENCILLINE à 1.200.000 Unités, puis on passa à l'ORACILLINE à la dose de 1 milligramme d'unités par jour durant tout le séjour. A noter qu'il était aussi sous traitement anti-épileptique (GARDENAL, DIHYDAN, GLIOR); Le 1.10.63, apparût un érythème marginé sur la région épigastrique, le 2/20 sur la partie gauche du thorax et le 6/10 sur le dos.

Le 19.10.63, il présente une grosse éruption intense érythémateuse, maculo-papuleuse, très prurigineuse sur tout le corps, mais en particulier sur la face et le thorax, le lendemain, d'une injection d'EXTENCILLINE à 2.400.000 unités. Il fût traité par une injection intramusculaire de PHENERGAN, et l'éruption disparût progressivement en deux jours.

MOUSSA T... enfant de 13 ans ayant eu une première crise de R.A.A., le 7.11.57 avec asthénie, céphalée, arthralgie, température à 40°C fût hospitalisé dans le service du Professeur LAMY le 11.11.57. A son entrée, il présentait deux arthrites et sa V.S. était à 68 m/ms à la première heure. Il fût traité par du Cortancyl à la dose de 40 mg par jour pendant 6 jours puis à doses dégressives, par de la Pénicilline en intramusculaire à la dose de 2 millions d'unités par jour pendant 11 jours, et par de l'aspirine à la dose de 3 grammes par jours pendant 18 jours. Il reçut en plus le 23.11.57, une injection d'EXTENCILLINE à la dose de 1.200.000 Unités. A sa sortie, la V.S. était à 2 m/ms à la première heure.

Lors de son admission à la ROCHE GUYON, le coeur était normal, ainsi que la V.S. et le demeurat durant tout le séjour, les A.S.O. étaient à 200 Unités à l'entrée et à 100 U. à sa sortie. Il reçut en prophylaxie 6 injections d'Extencilline à 1.200.000 Unités et une injection à 2.400.000 Unités le 3.3.58.

- Le 31.12.57, l'enfant se plaint de points douloureux articulaires : sa température est à 37°C la V.S. est à 3 m/ms à la première heure. Ces points douloureux durant 4 jours.

- Le 28.1.58, l'enfant se plaint cette fois de myalgies quadricipitales gauches : sa température est à 37°C,4. sa V.S. est toujours à 3 m/ms à la première heure.

- Le 19.2.58, il se plaint de douleurs à l'extrémité supérieure du tibia gauche : sa température est à 37,4°C.

- Il est à noter que chaque incident survenait le lendemain d'une injection d'EXTENCILLINE.

MICHEL M... né le 8.9.47. Cet enfant sujet aux rhino-pharyngites, deux jours après une angine fébrile, fait une crise de R.A.A. le 2.2.62. Il est hospitalisé dans le service du Professeur MOZZICONACCI, le 3.2.62. Au coeur, on entend un souffle pro-systolique et à la radiographie, un

léger débord de l'oreillette droite ; les poumons sont d'autre part hypervascularisés. L'E.C.G. montre un espace P-R à 26 centimètres ; la V.S. est à 116 m/ms à la première heure, les A.S.O. à 350 Unités, la fibrine à 15 g par litre. Il est traité par le CORTANCYL à 65 milligrammes par jour pendant 20 jours puis à doses dégressives, et par de la Pénicilline à la dose de 1.000.000 d'Unités par jour pendant 15 jours. Il reçoit ensuite de l'EXTENCILLINE à la dose de 1.200.000 Unités en injection intramusculaire tous les 14 jours (deux injections au total).

A son arrivée à la ROCHE GUYON, on entend un souffle systolique rugueux au foyer pulmonaire, non perçu dans le dos, suivi d'un dédoublement du deuxième bruit physiologique. Les fémorales sont perçues, à la radio, le coeur est de volume normal ainsi que les artères pulmonaires. On continue son traitement par le Cortancyl, et il reçoit de l'EXTENCILLINE tous les 14 jours à la dose de 1.200.000 Unités.

Le 10.4, le lendemain d'une injection d'EXTENCILLINE sa température s'élève à 38,4°C., l'enfant se plaint de myalgies intenses au point d'injection qui entraînent une boiterie. Sa V.S. monte à 26 m/ms à la première heure et la nuit, les douleurs dans la fesse sont telles qu'elles entraînent l'insomnie. Elles disparaissent en 24 h.

JEAN MARC G..., 6 ans. Enfant aux antécédents familiaux de R.A.A., scarlatine en février 1961, des rhino-pharyngites fréquentes, et 15 jours après l'une d'elle, une première crise de R.A.A. se déclare avec arthrite, douleurs abdominales, température à 39°C, asthénie, anorexie et pâleur. Sa V.S. est à 130 m/ms à la première heure. Il est hospitalisé dans le service du Professeur JULIEN MARIE le 15.7.61 où l'on entend au coeur un petit souffle systolique deux pointes et où l'E.C.G. révèle un indice de SOKOLOW à 40. Les A.S.O. sont à 1.280 unités et la V.S. à 127 m/ms à la première heure. Il est mis sous CORTANCYL à la dose de 40 mg par jour pendant 15 jours puis à doses dégressives, sous Pénicilline à la dose d'un million par jour durant treize jours, puis à l'EXTENCILLINE en intramusculaire à la dose de 1.200.000 Unités.

A son arrivée à la Roche Guyon, le coeur est normal, on continue le CORTANCYL et il reçoit tous les 14 jours une injection d'EXTENCILLINE à 600.000 Unités. Le 6.10.61, 10 minutes après une injection d'EXTENCILLINE, l'enfant est pris de malaise, il pâlit, se plaint de vertiges, ses extrémités sont froides, il se couvre de sueurs, son pouls et sa tension sont imprenables. Ce malaise a été résolutif en une heure environ.Depuis, sa prophylaxie est assurée par l'ORACILLINE qu'il tolère sans ennui.

LUCIEN L.... 14,5 ans. Cet enfant est hospitalisé dans le service du Professeur JULIEN MARIE le 21/8/63 pour des arthralgies intermittentes durant depuis un mois. A son entrée dans le service, il présente une arthrite de la hanche et du genou, un petit souffle systolique au deuxième espace intercostal gauche, à l'E.C.G., un espace P-R à 20 centièmes, une fibrine à 7,20 grammes par litre et des A.S.O. à 380 unités. Il est mis sous CORTANCYL à la dose de 80 mg. par jour durant 11 jours, à la Pénicilline à la dose de

1 million d'unités par jour durant 7 jours, puis à l'ORACILLINE à la dose de 600.000 Unités par jour.

Huit jours après le début du traitement hormonal la V.S. tombe à 12 m/ms à la première heure et l'état général est excellent.

A son entrée à la ROCHE GUYON, le coeur est normal, l'espace P-R est à 16 centièmes, la V.S. reste inférieure à 8 m/ms à la première heure durant tout le séjour et les A.S.O. à sa sortie sont à 100 Unités. On continue le traitement dégressif par le CORTANCYL et on lui donne à titre prophylactique 300.000 Unités d'ORACILLINE par jour durant tout son séjour.

Mais le jour de sa sortie, on lui fait une injection d'EXTENCILLINE à 2.400.000 Unités. Quelques minutes après l'injection, l'enfant qui s'était levé éprouve le besoin de se remettre au lit étant pris de vertiges. Il se couvre alors de sueur, devient pâle; ses extrémités sont froides. Cette lypothymie dura environ 5 minutes, puis tout rentra dans l'ordre sans aucun traitement. Cet enfant est depuis lors sous ORACILLINE sous incident.

MOHAMED M... - 14 ans. Cet enfant fait sa première crise de R.A.A. avec atteinte cardiaque en 1960 pour laquelle, il subit un traitement par le CORTANCYL. En Septembre 1962, il fait une deuxième crise de R.A.A. pour laquelle il est hospitalisé dans le service du Professeur CATHALA du 23/9/62 au 15/10/62. Le foie qui débordait de deux travers de doigts les fausses côtes. A l'auscultation, on notait un souffle diastolique d'insuffisance aortique, un souffle systolique d'insuffisance mitrale, et un galop proto diastolique, L'E.C.G. révélait un axe de QRS à plus de 30°, une onde P bifide et ample en D_2.

La radio montrait une augmentation notable du volume cardiaque. La V.S. était à 63 m/ms à la première heure et les A.S.O. à 1.920 unités. Il fût traité par le CORTANCYL à la dose de 50 milligrammes par jour pendant 22 jours, par de la Pénicilline à la dose de 1 million d'unités par jour pendant 22 jours et par de la DIGITALINE à raison de 5 gouttes par jour pendant deux jours. En 10 jours, la V.S. tombait à 12 m/ms à la première heure, l'auscultation du coeur demeurait inchangée.

Il est admis à la ROCHE GUYON du 15.10.62 au 22.6.63 pour poursuivre son traitement par le CORTANCYL, il reçoit durant son séjour 300.000 d'unités par jour d'Oracilline pendant 6 jours, 1.000.000 par jour pendant 17 jours, 500.000 Unités par jour pendant six mois , 300.000 Unités par jour pendant 21 jours et 200.000 Unités le reste du séjour. La V.S. qui était supérieure à 10 m/ms à son arrivée, se stabilise après 5 mois de traitement hormonal et salicylée. Ses A.S.O. qui étaient à 1.250 unités le 16/10/62 sont à 100 Unités le 20/5/63.

Le jour de sa sortie; soit le 22.6.63, après une injection d'EXTENCILLINE à 2.400 .000 Unités, il fait un malaise grave à type de collapsus cardio-vasculaire (pâleur, refroidissement des extrémités, frémissement des ailes du nez, vertiges, pouls et tension imprenables), qui disparait en 1/2 heure.

CLAUDE L... né le 8.11.1945 a présenté un R.A.A. un peu atypique, dont le début remonte en Décembre 1949 avec : crises convulsives, une arthralgie du genou, et découverte d'une cardiopathie.
En hiver 50-51 des crises convulsives se reproduisent et une dyspnée permanente s'installe. Depuis Juin 1951 il est en état d'insuffisance cardiaque.

Il est hospitalisé dans le Service du Professeur DEBRE du 21/9/51 au 3/12/51: L'examen cardiaque révélait un souffle systolique de pointe irradiant dans l'aisselle et dans le dos; une péricardite ; l'E.C.G. révélait une onde P mitrale, un axe droit, un microvoltage. L'examen révélait en outre un oedème pulmonaire, un gros foie douloureux, une Température à 37°,7 et une V.S. à 10. Sous l'influence du traitement Tonicardiaque, de la Pénicilline (600.000 U en I/M par jour pendant 12 jours) et de l'Auréomycine 1g/j pendant 5 jours: l'état général s'améliore, l'ombre cardiaque diminue, les signes pulmonaires régressent mais le foie est toujours augmenté de volume. La température passe de 37°7 à 37°, la VS oscille entre 25 et 15.

Il subit alors un traitement par la Cortisone : 75 mg/jour pendant 30 jours au bout duquel il est admis à la Roche Guyon du 3/12/51 au 18/8/52 :

Coeur : - à l'auscultation : gros souffle systolique, éclat du 2ème bruit au foyer pulmonaire,

- à la scopie : le coeur est augmenté de volume, silhouette mitrale avec gros auricule gauche, grosse oreillette gauche , les artères pulmonaires sont élargies.

- à l'E.C.G. : $\hat{A}$QRS : + 105° - H.A.G. - H.V.D.

Poumons : Disparition des signes pulmonaires en 3 semaines.

Foie : Régression lente de l'hépatomégalie en 5 mois la Température : atteint 37° en 5 mois.

La V.S. : Passe de 20 à 10 en 1 mois puis reste normale pendant 6 mois en même temps ; amélioration considérable de l'état général.

Il est hospitalisé une seconde fois dans le service du Professeur DEBRE du 15/12/52 au 16/3/53 pour dyspnée intense, sibilants pulmonaires, toux, sueurs, fièvre à 38°2, VS à 29 - Cette insuffisance cardiaque avec fièvre est considérée comme un Osler possible sur la constatation d'une splénomégalie modérée. Il est traité par la Pénicilline 1 million par jour puis 2 millions, puis 6 millions pendant 5 semaines et par la Streptomycine à la dose de 0,g75 par jour également pendant 5 semaines. La température reste instable autour de 37°8, la V.S. demeure accélérée aux environs de 25, la splénomégalie regresse. Au bout de ces 5 semaines de Traitement, il est envoyé à la Roche Guyon où il y reste du 16/3/53 au 13/4/53: Son coeur est inchangé, mais la Température est irrégulière avec des clochers à 39°5, sa V.S. est également instable s'accélérant progressivement. Il est alors

transféré à l'hôpital des Enfants-Malades en raison de l'évolution rhumatismale non stabilisé, nécessitant un traitement hormonal. Il est d'abord traité par l'A.C.T.H. à la dose de 75 mg/j. pendant 11 jours, puis par l'aspirine à la dose de 2 g. puis 3 g./j. pendant 40 jours. La Température baisse de 39°6 à 37°8 et la VS passe de 78 à 10 à l'arrêt du traitement. A la suite de ce traitement, il fait un autre séjour à la Roche Guyon du 8/6/53 au 17/8/53 où il est traité par de l'aspirine et de l'Adiazine. Séjour au bout duquel il est transféré à l'aérium de Thurelles.

Sa prophylaxie depuis a été la suivante : Oracilline à la dose de 200.000 unités par jour durant 7 à 8 mois; de l'Extencilline : 5 injections à 600.000 Unités en 1955; 56 injections à 1.200.000 unités jusqu'en février 1960, et enfin 11 injections à 2.400.000 unités.

A la 11ème injection d'Extencilline à 2.400.000 unités qui a été faite à l'hôpital des Enfants Malades l'enfant présente immédiatement après l'injection un malaise très important : vertiges, pâleur, cyanose des extrémités, sueurs, frissons - 1h. plus tard, à l'examen persistent pâleur, sueurs très abondantes et frissons. Il est alors hospitalisé dans le service du Professeur JULIEN MARIE où durant tout l'après midi il eut des nausées et des vomissements. Puis progressivement tout rentra dans l'ordre : Depuis cet accident il est sous Oracilline qu'il supporte très bien.

PAULINE S.... née le 29/3/1937

1ère crise de R.A.A. en octobre 1947, a fait depuis une 2ème crise en 1948, une 3ème en 1949 avec découverte à cette date d'une cardiopathie, et une 4ème crise en Février 1950 occasionnant son hospitalisation dans le Service du Professeur DEBRE du 23/2/50 au 24/5/50 avec Pancardite et oedème pulmonaire. Elle est alors traitée par la Pénicilline : 10 millions par jour et par la streptomycine : 2g par jour pendant 10 jours, et par le salicylate à la dose de 2 g/j pendant 30 j., puis 4 g/j., puis 6g/j. pendant 45 jours.

En Août 1950; elle fait une 5ème crise de R.A.A.pour laquelle elles est hospitalisée dans le service du Professeur DEBRE du 16/8/50 au 29/1/51 où l'on entend au coeur un souffle systolique de pointe, irradiant dans l'aisselle; il existe également un épanchement pleural, elle est traitée par le salicylate 7g/j/21j, mais une hémoculture se révélant positive, elle est mise sius Pénicilline à la dose de 5 millions d'unités par jour durant 21 j. La reprise d'une poussée thermique à 40°6 sous antibiotique entraîne un traitement hormonal par la cortisone à la dose de 200 mg pendant 1 jour, puis 100 mg/j pendant 12 jours; et par l'A.C.T.H. à la dose de 10, 20, 30, puis 40 mg pendant 2 mois. On obtient ainsi la disparition des épanchement pleuraux en 6 semaines, la température élle, se normalise en 3 mois. Elle est admise au Centre de la Roche Guyon en convalescence à deux reprises où elle y séjourne 5 mois à chaque séjour.

Depuis, elle est suivie régulièrement à la Salle Blache aux Enfants-Malades. A partir du 7/12/55 elle prend de l'oracilline à la dose de 200.000 unités/j tous les jours, mais en raison d'oublis fréquents, elle est mise sous Extencilline à la dose de 1.200.000 U tous les 28 jours à partir du 19/7/56. Mais il est à noter que depuis 1955, elle présente des crises de Tachycardie non identifiées, assez fréquentes, traitées par Spasmosédine, Pronestyl, Hydroquinidine. En Septembre 1956 on passe à 2.400.000 unités tous les 28 jours, elle reçoit 3 injections. En Décembre 56 on repasse à l'oracilline à la dose de 200.000 unités par jour mais elle prend ses comprimés très irrégulièrement d'où reprise de l'Extencilline à 2.400.000 unités, elle en reçoit au total 15 injections. Elle est toujours sujette à des palpitations, mais il est à noter que le traitement digitalique qui lui avait été prescrit n'a pas été strictement observé.

Le 8/2/59 l'injection d'Extencilline à 2.400.000 unités faite comme les précédentes, dans de bonnes conditions, a été immédiatement suivie ou accompagnée d'une perte de connaissance avec crise convulsive et tachycardie infranodale à 300. La récupération a été lente, mais complète; la tachycardie a été réduite en 3 jours. Rappelons que cette malade était atteinte d'une grave cardiopathie mitro-aortique.

MANSOUR S.... né le 16/9/40

Fait une 1ère crise de R.A.A en Mai 1954, une deuxième en Août de la même année entraînant une première Hospitalisation à Montluçon du 25/8/54 au 13/9/54 puis une deuxième hospitalisation dans le service du Professeur DEBRE du 9/10/54 au 13/12/54 où il a été traité par la Cortisone et la Pénicilline.

Il fait un premier séjour à la Roche Guyon du 13/12/54 au 24/1/55. L'enfant sort avec un souffle systolique de pointe irradiant dans l'aisselle, on entand également un galop protodiastolique et un éclat au 1er bruit.

De Janvier 55 à janvier 57 il est suivi à la consultation de la salle Blache où il reçoit de l'Extencilline en guise de prophylaxie. Sa VS est normale, cependant le 23/6/56 on entend pour la 1ère fois un souffle diastolique.

En Janvier 1957 l'enfant fait un épisode de défaillance cardiaque entrainant une 3ème hospitalisation dans le Service du Prof. CATHALA du 21/2/57 au 7/3/57 avec Hépatomégalie, oedème, dyspnée, râles pulminaires. Il est alors traité par la Pénicilline 500.000 U/j/10j. et par la Digitaline V gouttes par jour pendant 5 jours.

Le 16/3/57, lors d'une consultation à la salle Blache, on découvre une Hépatomégalie, ses A.S.O. sont à 640 unités ce qui entraîne un 2ème séjour à la Roche Guyon : Le souffle systolique est intense irradiant dans l'aisselle, le dos, et à tous le Thorax, le souffle diastolique est de bonne intensité, il existe ensuite un éclat des deux bruits, le coeur

est augmenté de volume, et à l'E.C.G. on note : une H.A.D.,une H.A.G., une H.V.D. et une H.V.G.. Son foie débordait de 3 travers de doigt à l'entrée, il était palpable à la sortie de l'enfant. Ses A.S.O. étaient à 800 Unités à l'entrée à 400 le 12/6 et à 200 à la sortie.

Il a été traité lors de son séjour à la Roche Guyon par de la Digitaline X puis V gouttes par jour jusqu'au L/4. Puis III gouttes par jour 6 jours sur 7, par de la Mercaptomérine : 2 infections par semaine puis 1 injection par semaine, puis 1 tous les 15 jours; par du Cortancyl : 40, 30, 20, 10, et 5 mg remplacé au bout d'une semaine en raison d'une épidémie de varicelle par de l'Aspirine : 3g/j/53j. - 2,50 g. - 1,50 g. et 1g. En prophylaxie il reçut : de l'Extencilline à 600.000 U tous les 14 jours au total 10 injections. L'enfant part à la colonie de Vacances de VAUX, et depuis il est suivi régulièrement à la salle Blache.

Le 3/8/59, se sentant fatigué, il vient à la Salle Blache pour reçevoir son Extencilline. Ne trouvant personne à Blache, il va à la Polyclinique où on le trouve pâle et fatigué et où on lui conseille l'hospitalisation à Necker : Il va a la porte, refuse l'hospitalisation, revient à la Polyclinique réclament sa piqure. Quelques instants après l'injection d'Extencilline à 2.400.000 Unités il perd connaissance, se cyanose très rapidement et meurt. Il est à noter qu'il ne se sentait pas bien avant la piqure, et d'après le père, depuis 8 jours il était fatigué et avait un "gros ventre"; qu'il arrive en taxi à la consultation. Il est également à noter qu'il avait reçu auparavant ; 13 injections d'Extencilline à 600.000 U. 48 injections à 1.200.000 U, et 6 injections à 2.400.000 U.

oOo

OBSERVATIONS RELATIVES A UN MALAISE, A UNE INSUFFISANCE CORONARIENNE AIGUE ET A UN CHOC APRES INJECTION DE BENZATHINE PENICILLINE G. AU CENTRE DU "CHATEAU DES COTES"

lère Observation :

ALBERT W... né le 3/7/58

fait une première crise de R.A.A. le 20/10/64 révélée par une bronchite asthmatiforme. Il est hospitalisé à l'hôpital de MULHOUSE dans le service du Dr KURTZEMAN, le 3/11/64, on découvre un souffle systolique de pointe irradiant dans l'aisselle et dans le dos, le coeur est augmenté de volume, et qu'il existe une stase hilaire bilatérale la V.S. est à 73 m/ms à la première heure, les A.S.O. sont à 200 unités: Cortancyl à la dose initiale de 30 mg. par jour, de la Digitaline; BRISTOPEN à la dose d'un million d'unités par jour relayé par l'ORACILLINE à la dose de 300.000 Unités par jour pendant 8 jours.

Lors de son admission au Château des Côtes, on note la persistance du gros souffle systolique ainsi que l'augmentation du volume du coeur. Sa V.S. est à 10 m/ms à la première heure et ses A.S.O. sont à 100 Unités. Son traitement était de : Digitaline en cures discontinues, de l'Oracilline à la dose d'un million d'unités par jour en même temps qu'il continuait son traitement dégressif par le CORTANCYL.

Au Château des Côtes, il est traité par du CORTANCYL à la dose de 45 mg. par jour pendant 15 jours, puis à doses dégressives en diminuant de 5 milligrammes tous les 7 jours. En guise de prophylaxie, il reçoit de l'Oracilline, 1 million d'unités par jour pendant trente jours, puis de la Synthécilline 400.000 Unités par jour pendant 82 jours, puis à nouveau de l'Oracilline 3 millions d'unités par jour pendant 7 jours, et enfin de la Synthécilline à la dose de 800.000 Unités par jours pendant 26 jours.

Le 6 Juillet 1965, il reçoit une injection d'Extencilline à 300.000 Unités; le 9 Juillet 1965, une autre Extencilline à 600.000 Unités et le 16 Juillet 1965, alors qu'il était sous 20 milligrammes de CORTANCYL, après une injection d'EXTENCILLINE 1.200.000 Unités, l'enfant fait un choc de durée brève. Il se cyanose et perd connaissance. Le médecin appelé pratique le bouche à bouche, et prescrit de l'inhalation d'oxygène et 15 gouttes de Néo-Synéphrine. Au bout de quelque temps, l'enfant reprend connaissance et tout rentre dans l'ordre. Depuis lors, l'enfant est sous ORACILLINE à la dose de 400.000 Unités par jour.

2ème Observation :

RAPHAEL R..... né le 9/7/48.

Il s'agit d'un enfant soigné en Espagne pour maladie de Bouillaud depuis 1952. A l'examen préopératoire d'une amygdalectomie en 1953, on découvre des palpitations cardiaques dont l'enfant se plaignait depuis 1952. Pendant 2 ans; il reste sans traitement avec des palpitations, mais sans essoufflement, sans fatigue, sans douleurs articulaires. En 1955, apparaissent des arthralgies aux deux poignées, coudes, genoux, pieds avec dyspnée, mais peu de fièvre. Il est traité par du pyramidon, de la Digitaline et de la Capacilline. Depuis, il est sous pyramidon jusqu'à son arrivée en FRANCE en 1958.

Il est hospitalisé dans le service du Dr HUREZ à l'hôpital Saint Joseph du 29/11/58 au 4/1/59. Sa V.S. était alors de 50 m/ms à la première heure, ses A.S.O. à 560 Unités et sa fibrine à 4,80 grammes par litre. A l'auscultation du coeur on entendait un frottement péricardique très net, un éclat du premier bruit, un souffle systolique de pointe. Le 5/12/58, on note la disparition du frottement péricardique et l'apparition d'un roulement diastolique. L'électrocardiogramme du 2/12/58 montre : Une hypertrophie bi-auriculaire une hypertrophie ventriculaire droite en raison de la dextro-rotation sur l'axe longitudinal, une hypertrophie ventriculaire gauche sur coeur vertical. Il est mis sous CORTANCYL le 30.11.58 à la dose de 50 mg. par jour pendant 15 jours puis à doses dégressives, digitaline, 5 gouttes par jour pendant 6 jours puis 5 gouttes par jour pendant 10 jours. En prophylaxie : Pénicilline, 1.200.000 unités un jour sur quatre, puis de l'EXTENCILLINE, 1.200.000 unités tous les 15 jours.

Le 16.12.58, on note une diminution du volume du coeur à la radio, le roulement diastolique est toujours net.

Le 19.12.58, le coeur est très rapide, arythmique, il existe un dédoublement du premier bruit à la pointe, le roulement diastolique est moins net. La scopie du 29.12.58 revèle une hypertrophie globale avec grosse oreillette gauche. L'enfant est admis au Chateau des Côtes le 4.1.59. Il est pâle, un peu bouffi, à peine infiltré. Son poids est de 27 kilos et sa taille 1 m,38.

Examen cardio-vasculaire : le ventricule droit est palpable, la pointe est déviée et abaissée dans le sixième espace intercostal gauche, on perçoit un frémissement diastolique. A l'auscultation : le deuxième bruit au foyer pulmonaire est accentué, le premier bruit à la pointe est également accentué mais sans éclat vrai. On entend également un souffle systolique, important, irradiant dans l'aisselle et dans le dos, ainsi qu'un galop protodiastolique. Un renforcement présystolique franc mais intermittent est surtout perçu lors des diastoles brèves. La scopie revèle un très gros coeur dont la pointe est à un doigt de la paroi, un gros débord droit, arc moyen long, arc inférieur gauche long, convexe. En O.A.G. convexité antérieure et postérieure de la masse ventriculaire en O.A.D. baryte diviée par une grosse oreillette gauche.

L'E.C.G. revèle : une onde P crochetée en D 1 avec un sommet en plateau en D 2 et aVF diphasisme rapide en V 1 avec négativité profonde (5 m/ms) un peu élargie.L'axe de QRS : + 90° - coeur en position verticale - zone de transition en V 5. On note un aspect rSr en V 1, R S en V 2, QRS en V 6 avec R = 4P m/ms, la déflexion intrinsécoïde est de quatre centiemes de seconde.

L'axe de T = + 30° - onde T positive de V 2 à V 6, elles sont dans l'ensemble amples, pointues et assez symétriques en D 1, D 2 a VL, V 5, V 6. Il reçoit comme traitement ACYLANIDE, 1/2 comprimé par jour, 4 jours sur 7 et 60 mg d'hydrocortisone.

L'enfant sort après un séjour de 16 mois motivé par la sévérité de la cardiopathie et les conditions familiales. Malgré la persistance d'une maladie rhumatismale biologiquement stabilisée et malgré l'absence de défaillance cardiaque, l'état général reste médiocre, le poids stationnaire, l'enfant pâle. Au coeur : persistance de la même séméiologie de la valvulite mitrale, en notant toutefois l'intensité très variable du roulement diastolique, intense au cours de certaines auscultations, il peut se réduire à une composante méso-diastolique d'intensité modérée.

Incidents : - à partir du 22.2.59, extra-systoles fréquentes traitées par le Serpasil et la Natisédine.

- le 7.7.59, épistaxis très abondante entrainant son transfert à l'hôpital Saint Joseph.

- le 14.10.59, douleurs abdominales après une injection d'ALFADRYL (pénicilline retard), non interprétées avec température à 38°C,2.

- le 26.10.59, 20 minutes après une injection d'ALFADRYL à 1.000.000 d'unités apparition brutale durant le repas d'une douleur abdominale médiane sans localisation précise bientôt accompagnée de nausées, de vomissements, de pâleur marquée, d'élévation tensionnelle à 14, et d'une tachycardie à 140.

L'E.C.G. pratiqué un quart d'heure après le début de la douleur montre un décalage inférieur de ST, profonde en D 2 - D 3 a VF, l'onde T s'est aplatie en D 2, négativée en D 3 et est presque isoélectrique en a VF. en V 5, V 6 on note un décalage inférieur de ST, mais surtout un raccord anguleux du segment ST et de l'onde T : l'onde T est augmentée d'amplitude en V 5.

Le tracé enregistré deux heures après montre la persistance des signes quelque peu déjà diminués. Quatre heures après l'ECG a presque repris son aspect antérieur, le lendemain, la repolarisation est normale.

La douleur abdominale a persisté 5 heures avec un léger décalage thermique à 37;8°c, pendant 24 heures accompagné d'une accélération de la V.S. à 19 m/ms à la première heure.

CONCLUSION : insuffisance coronarienne aigue (sous endocardique postéro-latérale) survenue 20 minutes après une injection intra-musculaire de Pénicilline retard sans procainamide.

Il est à noter que l'enfant avait reçu jusqu'au jour de l'accident de l'Extencilline en injections intra-musculaires à la dose de 1.200.000 unités tous les 14 jours. Il est depuis sous ORACILLINE.

3ème Observation :

JACQUELINE B.... née le 12.9.45 est hospitalisée dans le service du Professeur MOUQUIN du 22.11.55 au 4.3.56 pour cardiopathie congénitale ? non cyanogène découverte il y a un an et affectant énormément le capacité physique de l'enfant.

Son facies est pâle, les membres grêles, on note une légère voussure thoracique médiane, ainsi qu'une dyspnée apparue depuis un peu plus d'un an et ayant tendance à s'intensifier.

Au coeur, on note un léger frémissement, un rythme régulier rapide, un éclat du premier bruit, un dédoublement du deuxième bruit, un souffle systolique rude de faible intensité. Les fémorales sont perçues.

A la scopie, on note un coeur augmenté de volume, un débord droit à peine accru, un bord gauche ventriculaire allongé, l'arc moyen est très allongé re ctiligne, l'arc aortique est invisible de face. Le hile droit est le siège d'opacités assez intenses, le champ pulmonaire gauche est plus transparent que le droit. En OAD, l'espace clair rétrocardiaque est obscur, l'oreillette gauche paraît augmentée de volume.

L'ECG montre un rythme sinusal, une hypertrophie ventriculaire droite.

L'enfant entre au Chateau des Côtes le 4.3.56 et en sort le 2.9.56. La vitesse de sédimentation est normale durant tout le séjour. l'auscultation du coeur révèle un souffle systolique de pointe irradiant dans l'aisselle et dans le dos, un petit souffle diastolique au cinquième E.I.G. apparaît à partir du 26.6.56. La scopie révèle une diminution du volume cardiaque, un arc moyen convexe, un débord ,droit et une grosse oreillette gauche. L'ECG révèle une hypertrophie auriculaire gauche, ainsi qu'une surcharge ventriculaire droite, alors qu'une hypertrophie ventriculaire gauche se dessine.

Traitement : au cours de son hospitalisation, outre le traitement toni-cardiaque, elle reçoit de l'Extencilline en injections intra-musculaires à la dose de 1.200.000 unités tous les 28 jours. Elle est ensuite suivie par le Dr. TOMASI à Reims qui continue la prophylaxie à l'EXTENCILLINE (1.200.000 unités tous les 28 jours=. Au début, de janvier 1958, elle se plaint de céphalées, elle est alors hospitalisée dans le service du Docteur NOUAILLE du 18.1.58 au 23.2.58

A l'auscultation, son coeur est inchangé, mais ses A.S.O. sont à 640 unités et sa C.R.P. (+++) elle reçoit alors un traitement par la pénicilline à la dose d'un million d'unités par jour pendant 11 jours. Elle est alors re-hospitalisée au Chateau des Côtes le 24.2.58 au 15.8.58 ou en plus du traitement toni-cardiaque elle reçoit : de l'EXTENCILLINE (1.200.000 unités tous

les 28 : jours) plus de l'ORACILLINE à 100.000 unités par : jour.)

Lors d'un troisième séjour au chateau des Côtes le 29.5.61, après une injection d'extencilline à 1.200.000 unités, elle fait un choc qui fut traité par LUCYDRIL, NEO-SYNEPHRINE, THERALENE.

Depuis lors, l'enfant, en guise de prophylaxie a reçu de l'ORACILLINE, puis de la SYNTHECILLINE sans aucun accident.

Il est à noter que l'accident décrit est survenu après un usage continuel et ininterrompu de l'EXTENCILLINE pendant six ans.

,oOo

D I S C U S S I O N

Les réactions dues à la B.P.C. sont donc des plus diverses, allant de la douleur au point d'injection avec engourdissement de tout le membre et réaction fébrile, aux réactions hémorragiques et nécrotiques graves (ceci pour les réactions loco-régionales). En ce qui concerne les réactions générales, elles sont très variées elles aussi, éruptions érythémato-prurigineuses, l'urticaire, de l'oedème, arthralgies, la lipothymie, des malaises voire grand choc anaphylactique et parfois la mort.

I - LA DOULEUR

- Si la douleur est fréquente mais passagère au moment de l'injection et aussitôt après, des réactions plus importantes peuvent se produire et même s'accompagner de fièvre, nous ne comptons une vingtaine dans notre étude. Dans ces cas, l'enfant souffre localement le lendemain de l'injection, il boîte un peu pendant deux ou trois jours, il est fatigué et accuse parfois un peu de fièvre le jour même ou le lendemain de l'injection. Il semble qu'il y ait un certain rapport entre la fréquence de ces réactions et la dose injectée, et que les injections de 600.000 unités ne provoquent pour ainsi dire jamais ce genre d'incident. On sait aussi par expérience en ce qui concerne les réactions douloureuses, que les petits enfants redoutent spécialement l'injection de 1.100.000 U. que les grands et les adolescents préfèrent recevoir plus souvent 1.200.000 U. que 2.400.000 U. toutes les 4 semaines, on peut noter encore :

- que si certains enfants se plaignent souvent, disent que l'injection et ses suites sont douloureuses, il en est beaucoup d'autres qui n'ont pour ainsi dire jamais mal ; la douleur comme chacun sait étant une sensation très subjective.

- Que certains enfants chez qui plusieurs injections consécutives ont été très douloureuses ne se plaignent plus ensuite pendant des mois malgré la poursuite du traitement, l'inverse se produisant aussi, on a été amené à se demander si la qualité de certains lots de médicaments n'en était pas la cause, sans en avoir d'ailleurs la preuve. Il n'en demeure pas moins que les injections sont presque toujours douloureuses, et c'est là un très grave inconvénient. Il est donc préférable de les éviter chez les jeunes enfants surtout quand ceux-ci les redoutent à l'avance.

II - ABCES

- Enfin, si vive qu'ait pu être la réaction douloureuse, elle n'a jamais été suivie d'abcès, Stollerman avait fait la même constatation. Nous n'avons constaté aucun nodule résiduel à distance contrairement à Stolleman, Russof et Hirschfeld, mais il est vrai que l'injection n'avait pas toujours été faite profondément : l'infiltration du produit provoquait des nodules qui persistaient plusieurs semaines.

III - ERUPTIONS

- Quant aux éruptions, nous en comptons une vingtaine de cas, dont deux certainement en rapport avec la Benzathine Pénicilline G. (rash erythémateux prurigineux), les autres étant presque toujours douteux dans leur origine. Elles peuvent s'accompagner de fièvre, et de douleur au niveau de l'injection, mais elles peuvent aussi bien être isolées.

IV - FIEVRE

- La fièvre est loin d'être exceptionnelle. Elle accompagne en général les réactions douloureuses prolongées, et il semble que ce soit les injections qui "font le plus mal" qui sont le plus fébriles. Mais il arrive aussi que la réaction fébrile soit isolée. Dans ces cas la douleur apparaît ou réapparaît peu après l'injection, mais cette douleur diffuse dans le

membre, avec parfois une impotence fonctionnelle ou une boîterie, douleur qui entraîne alors l'insomnie. On constate un certain degré d'oedème local, rarement une rougeur. La fièvre est variable, 38° ou 39° et disparaît en 24 à 48 h. avec la douleur.

La fréquence de ces réactions a varié selon les années :

- de 1955 à 1961, elle se situait aux alentours de 1 à 2 % dans les dossiers du Château des Côtes.

- En 1963, elle a été nettement plus élevée (15 cas sur 262) soit 5,7 %. A la même période, une nette élévation de fréquence de réactions fébriles a été notée dans les colonies de vacances d'enfants cardiaques, et à la Roche-Guyon. Ceci a conduit à demander au Laboratoire de fabrication la vérification des lots, cette vérification n'a montré aucune anomalie. Ces réactions fébriles n'ont jamais eu aucune suite fâcheuse, n'ont jamais été suivies de réactions certaines de type allergique ou autres, mais elles posent le problème de l'arrêt du médicament, dans la crainte d'accidents graves ultérieurs possibles.

Tous les essais, toutes les recherches qui ont eu pour but de réduire ces réactions se sont soldés par des échecs en particulier l'emploi de la cortisone, de la Delta-Cortisone ou de la chlorprophenpyridamine (un anti-histaminique). Sauf pour la Fludrocortisone essayée par Schreir, Hockett et Seal.

La plupart des réactions chez les enfants hospitaliers à La Roche-Guyon ont eu lieu alors que les enfants étaient sous delta cortisone (Cortancyl). D'autre part la petite Jacqueline B... dont nous avons rapporté l'observation était sous Polaramine (anti-histaminique).

Quant aux <u>incidents cutanés</u> ou de type "angioneurotic oedema" il s'agit de réactions allergiques plus ou moins retardées qui sont bien connues dans la littérature anglo-saxonne.

- l'urticaire isolé peut se répéter après chaque injection,

- il peut s'accompagner d'arthralgies et de fièvre et réaliser une "maladie du sérum".

- L'oedème de Quincke peut siéger n'importe où, mais devient sévère en cas d'oedème de la glotte.

- Des arthralgies isolées passagères sont souvent décrites.

La date d'apparition de tous ces troubles par rapport à l'injection déclenchante est variable, mais ils peuvent survenir jusque 40 jours après elle, ce qui rend leur interprétation difficile. Ces réactions sont souvent transitoires et ne se renouvellent pas toujours après une nouvelle injection.

La fréquence de ce type d'incidents est à peu près homogène.

- Pour Stollerman, 1 % chez des enfants atteints de R.A.A.

- pour SMITH, 1 % sur 700 cas traités avec 2.400.000 U. pour des maladies vénériennes.

- 0,5 % pour Burdick sur 13-113 militaires qui reçoivent des injections de B.P.C. au cours d'une épidémie de streptocoques.

- Une étude comparable a montré que ces réactions sont plus fréquentes si le dosage augmente, et rares avec la pénicilline orale.

Ce type de réactions nous a semblé rare. 14 éruptions pouvant être attribuées à la B.P.C. sur 6.000 injections au Centre de la Roche-Guyon, soit 0,2 %. Toutes étaient sans gravité et se sont rarement reproduites avec de nouvelles injections. On comprend que leur interprétation en soit difficile si l'on tient compte de la relative fréquence des éruptions dans une collectivité d'enfants même non soumis à la B.P.G. et de fait que ces éruptions peuvent survenir dit-on jusque 40 jours après l'injection responsable. Rarement donc, elles ont amené la suppression de la prophylaxie par la B.P.G.

VI - Quant aux douleurs articulaires, elles nous ont rarement semblé imputables au traitement, et ne nous ont pas paru poser de problèmes avec une reprise ou une rechute éventuelle de la maladie dans notre expérience.

- On est surpris par la fréquence faible de ces incidents cutanés ou oedémateux dans notre groupe de malades par rapport à ceux qui sont signalés dans la littérature américaine. Faut-il tenir compte du caractère ethnique, de l'âge, du milieu ? La Pénicilline est un allergène très répandu outre atlantique.

Quelles que soient les réactions que nous avons constatées seulement 2 fois, des réactions identiques se sont produites avec la B.P.C., la spécilline G. et la Pénicilline V., il s'agissait à chaque fois de fièvre accompagnée d'éruptions urticariennes.

- Les accidents possibles sont immédiats

1 - L'accident hémorragique et nécrotique loco-régional, est en général dramatique : Dans les minutes qui suivent l'injection, et du côté où cette injection a été faite, survient une douleur intense, de nombreuses ecchymoses, bientôt suivis de douleurs abdominales et d'un état de choc grave. Le membre intéressé est pâle, et froid. Suivant les cas rapportés, le pouls fémoral était ou non présent. Au bout de quelques heures, l'état de choc s'amende, mais la récupération est lente, parfois au prix de nécrose cutanée et de rétractions musculaires.

Un fait notable mérite d'être souligné, c'est la certitude au moins dans 2 cas rapportés dans la littérature que l'injection a été faite intravasculaire.

On ne peut manquer de rapprocher ces faits de ceux qui ont été signalés pendant longtemps au cours des traitements par les sels de Bismuth. Cependant, on peut aussi remarquer leur analogie partielle avec les phénomènes décrits par Arthus et Shwartzmann.

Dans le cas rapporté par le Prof. JULIEN-MARIE et ses collaborateurs après cet incident, la prophylaxie a pu être reprise sans incident par la Pénicilline V. orale. L'enfant avait reçu auparavant 8 injections de B.P.C. sans aucune réaction. Nous n'avons personnellement observé aucun accident de guerre, mais nous sommes pleinement conscients que de tels accidents existent et qu'ils peuvent se produire sans que l'on puisse les prévoir.

2 - Le grand choc anaphylactique est lui aussi immédiat, il se produit soit au cours de l'injection, soit dans les minutes qui suivent : il se manifeste par une pâleur avec tachycardie, polypnée, et surtout un état de collapsus plus ou moins grave, plus ou moins long qui peut se terminer par la mort. Nous avons pu personnellement en observer 3 cas. Il faut remarquer que nous avons constaté une réaction absolument identique chez un garçon de 13 ans après une injection de Bipénicilline Extencilline.

3 - La mort : elle peut toujours se produire au cours d'un grand choc anaphylactique. Nous avons personnellement eu à en déplorer un cas.

Nous avons observé d'autre part deux autres accidents : l'un chez une fille de 20 ans ayant une cardiopathie aortique sévère qui reçoit de

l'extencilline depuis 3 ans et qui lors d'une injection à 2 M.4 perd connaissance, et fait une crise de tachycardie paroxystique qui a duré 3 jours.

L'autre chez un garçon de 12 ans ayant une cardiopathie sévère qui recevait de l'extencilline depuis 1 an, et qui a l'occasion d'une injection de phényracilline (Alfadryl) la 5ème accuse 20 minutes plus tard des douleurs abdominales, des vomissements, pâleur et tachycardie. Un E.C.G. montre des signes électriques d'ischémie lésion sous-endocardique qui ont disparu en 4 heures.

Au cours de près de 50.000 injections de Benzathine pénicilline chez l'enfant ou l'adolescent atteint de R.A.A. nous avons pu assister à 5 chocs graves dont 1 a été suivi de mort. Notre expérience et celle de la littérature confirme cependant que ces faits ne sont nullement l'apanage de cette variété de pénicilline.

Nous remarquons ici que :

- Dans aucun cas, il n'y avait eu quelque intolérance à des injections antérieures de B.P.G. ou à d'autres pénicillines injectables.

- 3 fois sur 5, le dosage était de 2 h. 4.

- Ces enfants étaient plutôt des adolescents, le cas mortel concernait un garçon de 19 ans.

- La prescription ultérieure de Pénicilline orale n'a été suivie d'aucun incident.

- Tous avaient une cardiopathie grave, ce qui nous paraît capital comme constatation.

Nous ne saurions pas exposer le mécanisme possible de ces accidents, cependant la présence de cardiopathies graves dans ce groupe nous a beaucoup frappés. Si des troubles du rythme, des signes d'ischémie-lésion coronarienne, un état de choc peuvent être déclenchés par une injection, il est vraisemblable qu'il est plus facile à un coeur sain d'en passer le cap, qu'à un coeur augmenté de volume, porteur de lésions myocardiques sérieuses. Il est à noter que à notre connaissance tous les cas mortels de la littérature américaine secondaires à une injection de B.P.G. survenaient sur de graves cardiopathies.

La notion du terrain prend ici le pas sur la nocivité du produit. Selon la dénomination de Tzanck, il s'agit d'un type réactionnel aux caractéristiques mal définies : enfants qui extériorisent leur déséquilibre davantage au niveau de la sphère végétative que dans leur activité neuro-musculaire. Troubles de l'appétit, troubles du sommeil, tachycardie, hypersudation se rencontre trop fréquemment pour établir un prototype. C'est pourquoi, il est souhaitable que le médecin avant de prescrire de l'extencilline pour une longue période connaisse bien son malade sur le plan psychologique et affectif : est-il pusillanime, émotif, angoissé, impressionnable, présente-t-il des signes de dystonie neuro-végétative, est-il vagotonique, sympathicotonique, s'il s'agit d'un adolescent, souffre-t-il d'un syndrome de Dacosta ou asthénie neuro-circulatoire ?

Nous évitons maintenant de prescrire des injections de B.P.G. aux malades atteints de cardiopathie sévère d'autant plus s'il est dystonique, pusillamine, ou qu'il redoute l'injection. Si le sujet est rigoureusement incapable de suivre une prophylaxie buccale régulière, il est préférable de prescrire des injections plus fréquentes de 600.000 U. qui nous semble provoquer moins d'incidents que les injections à 1.200.000 U. et à fortiori que les injections à 2.400.000 U.

oOo

ADDENDUM

INCIDENCE DE L'ATTEINTE STREPTOCOCCIQUE SUR L'ARBRE GENEALOGIQUE

Nous avons été amenés au cours de ce travail, à étudier les dossiers des enfants rhumatisants hospitalisés au Centre de La Roche Guyon afin d'étudier les réactions provoquées par la BENZATHINE PENICILLINE G. Nous avons par la même occasion étudié le questionnaire fait à l'usage des parents et qui concerne leurs antécédents pathologiques. Nous nous sommes spécialement intéressés à l'incidence de l'atteinte streptococcique sur l'arbre généalogique des enfants hospitalisés.

Sur plus de mille dossiers, nous n'avons retenu le questionnaire que de 465 familles, les autres étant incomplets ou difficile à interpréter. Par arbre généalogique, nous entendons : le père et la mère de l'enfant, ses frères et soeurs, ses grands-pères paternel et maternal, ses grands-mères et enfin ses oncles et tantes.

Nous avons ainsi noté que sur 465 enfants, 115 avaient dans leur famille un ou plusieurs membres atteints d'une ou de plusieurs infections streptococciques.

RESULTATS :

R.A.A. (AVEC OU SANS CARDITE)	NEPHRITE	CHOREE	SCARLATINE
103.-	1.-	7.-	4.-

Par exemple, un enfant peut avoir un père qui a présenté une crise de R.A.A. et une Chorée, et une soeur qui a eu la Scarlatine; bien que le total fasse trois atteintes streptococciques dans la famille, nous n'avons compté qu'une seule.

Sur 465 sujets atteints de R.A.A., 115 soit 25 % des malades dont les familles ont pû être interrogées avaient dans leur arbre généalogique et ceci dans une même famille : 1 ou plusieurs membres de la famille ayant présenté une ou plusieurs infections, streptococciques à savoir : une ou plusieurs crises de R.A.A. avec ou sans cardite; une ou plusieurs chorées rhumatismales, la scarlatine ou une néphrite.

Ces chiffres doivent être certainement majorés car de nombreux parents ne se souvenaient pas d'avoir eu la scarlatine, et les néphrites ont très bien pû passer sous silence.

Ces chiffres nous indiquent que le streptocoque frappe avec prédilection certaines familles, et des fois, plusieurs membres d'une même famille.

Nous pouvons dire qu'un enfant issu d'une telle famille a 25 % de chance d'avoir à son tour, au cours de sa vie, une atteinte streptococcique; et 22 % de chance d'être atteint d'un rhumatisme articulaire aigu.

oOo

COULEUR DES YEUX ET DES CHEVEUX DE 802 MALADES HOSPITALISES A LA ROCHE GUYON

Il a été discuté assez souvent du type ethmique des enfants atteints de R.A.A. et en particulier s'ils avaient par prédilection le type anglo-saxon ou le type méditerranéen.

Disposant d'un nombre assez considérable de dossiers, il nous a paru utile de rapporter la couleur des yeux et des chaveux des enfants hospitalisés au Centre de la Roche Guyon, qui étaient notés sur leur dossiers.

Il est à signaler que les yeux dits "noirs" n'existant pas en fait, nous les avons classés dans les yeux marrons. Nous avions donc ainsi neuf possibilités :

RESULTATS :	nombre d'enfants
Yeux bleus - cheveux blonds	114
Yeux bleus - cheveux châtains	81
Yeux bleus - Cheveux noirs	13
Yeux verts - cheveux blonds	38
Yeux verts - cheveux châtains	36
Yeux verts - cheveux noirs	8
Yeux marrons - cheveux blonds	29
Yeux marrons - cheveux châtains	241
Yeux marrons - cheveux noirs	242

Pour pouvoir donner une interprétation valable de nos résultats, il nous aurait fallu connaître la couleur des yeux et des cheveux des petits français entre 6 et 12 ans par exemple.

Cette étude pouvant à elle seule faire l'objet d'une thèse, nous avons simplement alignés nos chiffres, en laissant au lecteur, la liberté de les interpréter.

oOo

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié les réactions provoquées par les injections de Benzathine-Pénicilline G. chez les enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu.

- Au centre de la Roche-Guyon :

sur 6 434 injections, nous avons noté 37 réactions, soit 0,5 %.

(Il faut remarquer que la majorité des injections sont faites alors que les enfants sont sous traitement cortico-surrénal).

- 17 réactions fébriles passagères,
- 3 réactions locales sans gravité et sans abcédation, mais s'accompagnant de fièvre, pendant 12 à 24 heures.
- 14 éruptions qui auraient pu être rattachées au médicament, mais qui ne se sont pas reproduites à des injections ultérieures.
- 2 lipothymies.
- 1 collapsus.

- Chez les enfants de la consultation de l'hôpital des Enfants-Malades. (anciens malades de la Roche-Guyon).

La plupart des injections sont faites "en ville". Nous avons relevé :

- 8 réactions fébriles.
- 3 éruptions.
- 33 réactions locales très douloureuses d'une durée supérieure à quelques heures.
- 11 lipothymies.
- 2 collapsus passagers et de réduction facile.

- 1 crise de tachycardie paroxystique chez une malade qui en présentait fréquemment.
- et surtout, une MORT, l'injection avait été faite à la consultation sur un adolescent fatigué depuis quelques jours et porteur d'une cardiopathie mitro-aortique. Le coeur était augmenté de volume. Sur 15 593 injections, 58 réactions, soit 0,4 %.

- Au centre des Côtes.

sur environ 14.000 injections, parmi les réactions sévères :
- 2 chocs réversibles avec collapsus
- 1 accident avec douleur thoracique et abdominale; des signes d'insuffisance coronarienne aiguë réversible ont été enregistrés électriquement.

Ces trois enfants avaient une cardite rhumatismale; pour deux d'entre eux la cardite était très sévère.

On peut donc compter au total 8 accidents graves dont l'un s'est terminé par la mort.

Toutes les injections suivies de choc ont été faites par des infirmières expérimentées ayant pris toutes précautions habituelles, pour que l'injection ne soit pas faite intra-vasculaire. Ces enfants avaient eu de nombreuses injections antérieures sans aucun incident même fébrile. Les accidents se sont toujours produits dans les secondes ou la minute qui suivent l'injection. Un de ces enfants était sous "polaramine" fait de façon systématique pour éviter une réaction éventuelle.

On peut donc noter :

- 5 collapsus,
- 1 crise de tachycardie paroxystique,
- 1 insuffisance coronarienne aiguë,
- et surtout une MORT.

On ne peut s'empêcher de remarquer que, aussi bien dans les cas mortels publiés que dans les accidents graves que nous avons constatés,

les malades étaient tous porteurs d'une cardiopathie importante, pour la majorité d'entre eux des épisodes de défaillance cardiaque s'étaient déjà produits et qu'il s'agissait d'adultes ou d'adolescents. Il ne nous appartient pas de parler du mécanisme de ces accidents qui ressemblent aux grands chocs anaphylactiques. La possibilité d'injections intra-vasculaires est toujours difficile à éliminer, mais on comprend facilement qu'un collapsus, une insuffisance coronarienne aiguë, un trouble du rythme paroxystique puissent plus facilement être mortels chez un enfant dont le coeur est très augmenté de volume. Les injections à 2 400 000 unités également plus douloureuses semblent donner plus d'accidents.

Toutes ces raisons font que nous ne prescrivons plus de Benzathine pénicilline G. chez les enfants dont le coeur est très gros, puisque rien n'avait permis de prévoir un tel accident, ni la moindre fièvre, ni aucune réaction cutanée. Dans tous les cas, la prophylaxie a pu être poursuivie sans ennuis par la pénicilline buccale et aucune intolérance à la pénicilline G ordinaire n'avait été notée auparavant.

Nous n'avons déploré aucun accident loco-régional grave. Dans tous les cas publiés, il y avait eu possibilité d'injections intra-vasculaires, la guérison a toujours été enregistrée, malgré la gravité du tableau initial.

Une attitude précise est plus difficile à prendre en cas de fièvre après une injection. Dans tous les cas où la fièvre n'a pas été rapportée à l'injection, les piqures ont été continuées et parfois les réaction fébriles ne sont pas reproduites, sinon un même clocher fébrile s'est répété, mais sans que d'autres incidents ou accidents se soient produits. La possibilité que certains lots soient pyrogènes n'est pas exclue, mais n'a jamais été prouvée.

La lecture de ces pages peut faire poser le problème du principe de cette prophylaxie anti-streptococcique par la Benzathine pénicilline G. Il est indiscutable que le taux des rechutes a été considérablement modifié dans la maladie de Bouillaud par la pratique d'une prophylaxie régulière et il est indiscutable qu'un grand nombre d'individus sont incapables de s'astreindre à la prise bi-quotidienne de pénicilline buccale, alors qu'ils sont

fort capables d'admettre une injection mensuelle, même si elle est assez douloureuse. Et l'expérience prouve qu'un grand nombre de rechutes se voient par irrégularité de la prise buccale.

Ce fait est tout-a-fait regrettable en cas de cardite sévère, car c'est électivement chez ces malades que toute rechute risque d'être grave en entraînant une défaillance cardiaque ou en aggravant une cardite déjà sévère.

Nous avons partiellement résolu ce problème en prescrivant chez ces individus 500 000 ou un million d'unités d'Oracilline par jour. Même si la prise est irrégulière, le dosage prescrit devient bactéricide pour une infection streptococcique réelle et le risque de rechute est alors considérablement diminué (nous n'avons jamais eu d'incidents avec cette prophylaxie même au long cours).

Il faut insister, par ailleurs, sur la nécessité de s'enquérir fréquemment, même chez un sujet à coeur normal, de la façon dont sont tolérées, une fois prescrites, les injections. Elles sont interdites en cas de réactions antérieures à quelque forme de pénicilline. Si elles sont très douloureuses, il est préférable de les arrêter surtout chez les jeunes enfants où priment alors les conséquences psychologiques.

Les sujets pusillanimes présentant une dystonie neurovégétative, une allergie ou un équivalent diathésique doivent être suivis de très près, car ils cumulent toutes les raisons de faire des réactions sérieuses.

Les auxiliaires médicaux doivent être mis au courant de la gravité possible d'une telle injection et posséder une trousse d'urgence contenant des vaso-presseurs et des hormones cortico-surrénales injectables.

Les accidents sont bien entendu exceptionnels eu égard au nombre d'injections faites chaque jour. Il ne faut cependant pas oublier les bienfaits de cette pénicilline-retard et penser à la diminution de gravité de la maladie de Bouillaud chez l'enfant depuis son apparition.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur P. SOULIE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. CORDIER

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- Mlle. M. GAUTIER, J. FIDELE. -

Rhumatisme cardiaque de l'enfant.
(Encyclopédie Médico-chirurgicale-Pédiatrie - 4.078-D10-P. 1)

- Melle. M. GAUTIER. -

Vie médicale, 43,1 - 109,1-115, 1962).

- REEVALUATION OF REACTIONS TO PENICILLIN IN VENEREAL DISEASES CLINIC PATIENTS. -

William J. Brown. M.D., W.G. SIMPSON, M.D., & ELEANOR V. PRICE. -

American Journal of Medicine 1955 - 229.

- PROPHYLAXIE AGAINST GROUP A -STREPTOCOCCI IN RHEUMATIC FEVER-THE USE OF SINGLE MONTHLY INJECTIONS OF BENZATHINE PENICILLIN G.
GENE H. STOLLERMAN, M.D., - JEROME H. RUSOFF M.D. & ILSE HISCHFELD, M.D.- NEW-YORK CITY. -

The New England Journal of Medicine-Volume 252-May 12-1955.
N° 19.

- REACTIONS FROM MULTIPLE INJECTIONS OF BENZATHINE PENICILLIN G. -

Major ROBERT W. SHERWOOD, LIEUTENANT COLONEL CHRISTIAN GROMBECK (M.C.), U.S. ARMY & FLOYD W. DENNY J.M.D. CLEVELAND
J.A.M.A. October 12 - 1957, 667-70.

-USE OF BENZATHINE PENICILLIN G. IN CARRIERS OF GROUP A BETA HEMOLYTIC STREPTOCOCCI.

Lieutenant THOMAS J. BROOKS JUNIOR (M.C.) U.S.N.R. AND Captain TILDEN I. - MOE (M.C.) U.S.N.
J.A.M.A. January 26 - 1956.

- REACTIONS TO BENZATHINE-PENICILLIN G., ROBERT B.M.C. FARLAND, M.D. - Boston

The New England Journal of Medicine - V. 259-July 10, 1958.

- UNTOWARD REACTIONS TO BENZATHINE PENICILLIN G. IN A STUDY OF RHEUMATIC FEVER PROPHYLAXIS IN ADULTS IRENE HSU, M.C. + & JOHN M. EVANS, M.D. WASHINGTON D.C. -

New England Journal of Medicine-Volume 259-N°. 12-1958.

- MANIFESTATIONS OF MYOCARDIAL INVOLVEMENT IN ACUTE REACTIONS TO PENICILLIN ROBERT F. HADEN Captain, M.C. & PER. H. LANGSGOEN, Major M.C. El Paso - TEXAS.

The American Journal of Cardiology-1961 - page 420.

- REACTIONS TO PROPHYLACTICALLY ADMINISTERED PENICILLIN A STUDY OF 68 HOSPITALIZED PATIENTS.
KENNETH H. BURDICK Captain, U.S.A.F. (M.C.). -

United States Armed Forces Medical Journal - 1957.

- EFFECT OF INTRAMUSCULAR INJECTIONS OF BENZATHINE PENICILLIN G. ON SOME ACUTE PHASE REACTANTS.
RAYMOND C. HAAS, M.D. + ANGELO - TARANTA, M.D. & HARRISSON F. WOOD M.D. - Irvington - on - Hudson, New-York.

The New England Journal of Medicine, 256-January 24 - 1957.

- ANAPHYLACTIC REACTIONS FROM BECILLIN : REPORT OF TWO CASES ROBERT H. GREKIN M.D., DURNHAM, N.C., & JOHN F. O'BRIEN, M.D.,
Chicago, Illinois.

American Journal of Syphilis and Gonorrhes Veneral diseases 1954.

- PENICILLIN HYPERSENSITIVITY, ACUTE PERICADITIS, AND EOSINOPHILIA.
ARTHUR H. SCHOENWETTER, M.D., & EARL N. SILBER, M.D. -

Clinical Notes- J.A.M.A. - February 22 - 1965 - Volume 191-N° 8.

- MASS PROPHYLAXIS OF EPIDEMIC STREPTOCOCCAL INFECTIONS WITH BENZATHINE PENICILLIN G., EXPERIENCE AT A NAVAL TRAINING CENTER DURING THE WINTER OF 1955-1956.

Lieutenant ARTHUR J. SCHREIER, M.C., U.S.N.R. +, Captain WERDEN E. HOCKETT M.C., U.S.N., & Captain JOHN B. SEAL, M.C. U.S.N.
The New-England Journal of Medicine-Volume 258, June 19, 1958 N° 25.

- STUDIES ON PROCAINE ALLERGY WITH REFERENCE TO URTICARIA DUE TO PROCAINE PENICILLIN TREATMENT.
THE MOST COMMON TYPES CF. REACTIONS IN PENICILLIN TREATMENT AND A REVIEW OF LITERATURE ON THE INCIDENCE OF REACTIONS AKE I.B. FERNSTROM.

Acta Dermato-venercologica-Volume 39-1959 N°. 6.

- TREATMENT OF EARLY INFECTIONS SYPHILIS WITH N-N' DIBENZYL ETHYLENE DIAMINE DIPENICILLIN G. -

CLARENCE A. SMITH, M.D., JOHN F. O'BRIEN, M.D., WILLIE G. SIMPSON M.D., FRED W. HARB, M.D., & JAMES K. SHAFER, M.D. Washington D.C.

American Journal of Syphilis 1954 - V. 38, N° 2.

- A PROPOS DES ACCIDENTS NON INFECTIEUX DE LA PENICILLINOTHERAPIE INTRAMUSCULAIRE CHEZ LE NOURRISSON PAR G. CAU & J. FAURE.

Semaine de Société de Médecine Légale, 1959-39-2.

- ACCIDENT HEMORRAGIQUE ET NECROTIQUE LOCO-REGIONAL A LA SUITE D'UNE INJECTION DE BENZATHINE-PENICILLINE G. JULIEN-MARIE, BERNARD LEVEQUE, CLAUDE DEBAUCHEZ & G. BANGEMANN. -

Semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie) 40ème Année N° 47/11, 2 novembre 1964, pp. 2.517/P. 549-2.522/P. 554.

- BANGEMANN G.-THESK NECROSE CURANEO-MUSCULAIRE APRES INJECTION INTRA-FESSIERE DE BENZATHINE PENICILLINE G. -

THESE-PARIS 1964.

- LOCAL HAEMORRAGIC NECROTICS SKIN REACTION FOLLOWING PENICILLIN.
RUBENS E. -

Journal of Pediatrics, Saint-Louis 1951, 38, 630.

- LES PARAPLEGIES CONSECUTIVES AUX INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES FESSIERES
MOUREN P. & HECHENROTH J. -

Marseille Médical, 1957-94, 7, 485-498.

- ACCIDENTS MEDULLAIRES PAR INJECTIONS MEDICAMENTEUSES INTRAFESSIERES PAR H. COLDONB, Y. PHILIPPE, B. COURSON & I. SECK. -

Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire 1962. V. 7.

- AMELIORATION OF THE LOCAL REACTION FOLLOWING THE INJECTION OF BENZATHIN-PENICILLIN G. - EFFECTS OF CORTISONE, FLUIDROCORTISONE, AND CHLORPROPHEN-PYRIDAMINE.
ARTHUR G. SCHREIER, VERDEN E. HOCKETT & JOHN R. SEAL

Antibiotic Med. Clinic. Therap. 5-1958, N° 7.

- INCIDENTS OF PENICILLIN REACTIONS AFTER AN ANTIHISTAMINIC SIMULTANEOUSLY ADMINISTEROD PARENTERALLY GEORGE W. SCIPLE, M.D. - JOHN M. KNOX, M.D. & C. HUNTER Montgomery. M.D. Houston - TEXAS.

New England Journal of Medicine, Volumr 261-1959-N° 22.

- TRAITEMENT DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU DE L'ENFANT JEAN NOUAILLE, MARTHE GAUTIER & JEAN FIDELLE. -

Coeur et Médecine Interne-Tome 2, N° 2-1953, pp. 225 à 232.

- L'EMPLOI DE LA PENICILLINE DANS LA MALADIE DE BOUILLAUD MOZZICONACCI, NOUAILLE, ATTAL, GAUTIER. -

La Pénicillinothérapie moderne.-
4ème Symposium Bristol. Marseille-Mai 1964 pp. 67 à 82.

oOo

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	1
Extencilline : préparation - propriétés physico-chimiques	4
Réactions allergiques dues à la pénicilline en général et à quelques pénicillines en particulier - essai de classification	6
Réaction à une seule injection, réactions à des injections multiples de Benzathine pénicilline G.	17
Réaction à la Benzathine pénicilline G. utilisée comme agent prophylactique contre le streptocoque et ses complications	24
Différence des taux de réactions entre la pénicilline par voie buccale et la pénicilline G. utilisée dans la prophylaxie des infections streptococciques	42
Réactions anaphylactiques - réactions fatales	45
Péricardite aiguë. - Myocardite après injection de Benzathine Pénicilline G.	50
Accident médullaire par injection intra-fessière de Benzathine Pénicilline G.	54
Accident hémorragique et nécrotique loco-régional à la suite d'une injection de Benzathine Pénicilline G.	58
Essai de diminution des réactions locales suivant une injection de Benzathine pénicilline G.	65
Essai de réduction des réactions à la Pénicilline par injection simultanée d'un anti-histaminique	70

Pages

Réactions à des injections de B.P.G. chez des enfants atteints de R.A.A. convalescents au Centre de la Roche-Guyon. Matériel d'étude. Observations - résultats 76

Observations relatives à un malaise, à une insuffisance coronarienne aiguë et à un choc après injection de Benzathine. Pénicilline G. au Centre du "Château des Côtes" 89

DISCUSSION 94

ADDENDUM 101

CONCLUSIONS 105

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90